ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 11737-2— 2022

Стерилизация медицинской продукции

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Часть 2

Исследования на стерильность, выполняемые при определении, валидации и техническом обслуживании процесса стерилизации

(ISO 11737-2:2019, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2022

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Ассоциацией специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины» (Ассоциация «ФЛМ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 380 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы ин витро»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 25 октября 2022 г. № 1184-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 11737-2:2019 «Стерилизация медицинской продукции. Микробиологические методы. Часть 2. Исследования на стерильность, проведенные при определении, валидации и техническом обслуживании процесса стерилизации» (ISO 11737-2:2019 «Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process», IDT).

Международный стандарт разработан Техническим комитетом ИСО/ТК 198 «Стерилизация медицинских изделий»

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». 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 информационном 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 (*gost.e-ecolog.ru

© ISO, 2019
© Оформление. ФГБУ «РСТ», 2022

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 1
4 Общие положения 3
5 Выбор продукта 3
6 Методы проведения исследований на стерильность 4
7 Оценка метода проведения исследований на стерильность 5
8 Техническое обслуживание метода проведения исследований на стерильность 5
Приложение А (справочное) Руководство по исследованиям на стерильность при валидации и техническом обслуживании процесса стерилизации 6
Приложение В (справочное) Типичное распределение обязанностей 11
Библиография 12

Введение

Стерильное медицинское изделие — это изделие, которое не содержит жизнеспособных микроорганизмов. Международные стандарты, определяющие требования к валидации и рутинному контролю процессов стерилизации, предписывают, чтобы при необходимости поставки стерильного медицинского изделия случайная микробиологическая контаминация медицинского изделия перед стерилизацией была сведена к минимуму. Тем не менее медицинские изделия, изготовленные в стандартных производственных условиях в соответствии с требованиями к системам менеджмента качества (см., например, ИСО 13485), до стерилизации могут содержать микроорганизмы. Такие продукты нестерильны. Целью стерилизации является инактивация микробиологических контаминантов и тем самым перевод нестерильных продуктов в стерильные.

Кинетику инактивации чистой культуры микроорганизмов физическими и/или химическими агентами, используемыми для стерилизации медицинских изделий, описывают экспоненциальной зависимостью между числом выживших микроорганизмов и степенью обработки стерилизующим агентом; это означает, что всегда существует вероятность того, что микроорганизм может оказаться выжившим независимо от степени применяемой обработки. Для такой обработки вероятность выживания определяется числом и резистентностью микроорганизмов, а также условиями, в которых микроорганизмы находятся во время обработки. Отсюда следует, что стерильность любого изделия из партии, подвергнутой стерилизационной обработке, не может быть гарантирована и что стерильность обработанной партии должна быть выражена в единицах вероятности выживания микроорганизмов на/в изделиях данной продукции.

Общие требования системы менеджмента качества при проектировании и разработке, производстве, монтаже и обслуживании приведены в ИСО 9001, а конкретные требования к системам менеджмента качества при производстве медицинских изделий — в ИСО 13485. Стандарты систем менеджмента качества признают, что для некоторых процессов, используемых в производстве, эффективность процесса не может быть полностью проверена путем последующего контроля и исследования продукта. Примером такого процесса является стерилизация. По этой причине процессы стерилизации валидируют для использования, осуществляют текущий контроль процесса стерилизации и обслуживают оборудование.

В настоящее время подготовлены международные стандарты, определяющие процедуры разработки, валидации и текущего контроля процессов, используемых для стерилизации медицинских изделий [см. ИСО 11135, ИСО 11137 (все части), ИСО 14937, ИСО 14160, ИСО 17665-1 и ИСО 20857]. Часть валидации может состоять в том, чтобы подвергать медицинские изделия воздействию стерилизующего агента с уменьшением степени обработки по сравнению с той, которая будет использоваться при рутинной стерилизационной обработке, чтобы получить данные о резистентности к этому агенту обычной для медицинских изделий микробной контаминации. Применяемые в этих случаях уменьшенные воздействия часто называют дробными дозами или верификацией дозы. После завершения такого уменьшенного воздействия медицинские изделия подвергаются индивидуальным исследованиям на стерильность в соответствии с требованиями настоящего стандарта. Примеры использования таких исследований приведены:

a) для установления стерилизующей дозы облучения при радиационной стерилизации;

b) демонстрации сохраняющейся актуальности установленной стерилизующей дозы;

c) установления цикла стерилизации путем оценки природного уровня биологической нагрузки продукта.

Продукт, прошедший процесс финишной стерилизации в финально упакованном виде, имеет очень низкую вероятность присутствия жизнеспособного микроорганизма, например, один на миллион или 10^{-6} степени. Как таковое исследование на стерильность продукта, прошедшего полный процесс стерилизации, не предоставляет никаких данных, пригодных для научного использования, и не рекомендуется.

В приложении А приведены руководящие указания по используемым методам и практическим сторонам требований.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Стерилизация медицинской продукции

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Часть 2

Исследования на стерильность, выполняемые при определении, валидации и техническом обслуживании процесса стерилизации

Sterilization of health care products. Microbiological methods.
Part 2. Tests of sterility performed in the definition,
validation and maintenance of a sterilization process

Дата введения — 2023—10—01

1 Область применения

1.1 Настоящий стандарт устанавливает общие критерии для исследований на стерильность медицинских изделий, подвергнутых обработке стерилизующим агентом, который был уменьшен по сравнению с тем, который предполагается использовать при стандартной стерилизационной обработке. Эти исследования предназначены при проведении определений, валидации или техническом обслуживании процесса стерилизации.

1.2 Настоящий стандарт не применим:

a) к исследованиям стерильности для стандартного выпуска продуктов, подвергнутых процессу стерилизации;

b) проведениям исследования на стерильность (см. 3.12).

Примечание 1 — Выполнение а) или б) не является требованием ИСО 11135, ИСО 11137-1, ИСО 11137-2, ИСО 14160, ИСО 14937, ИСО 17665-1 или ИСО 20857;

c) исследованиям на стерильность или исследованиям на стерильность для определения срока годности изделия, стабильности и/или целостности упаковки;

d) культивированию биологических индикаторов или инокулированных продуктов.

Примечание 2 — Руководство по культивированию биологических индикаторов включено в ИСО 11138-7.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте нормативные ссылки отсутствуют.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями.

Терминологические базы данных ИСО и МЭК доступны по следующим интернет-адресам:

- электронная платформа ИСО с функцией онлайн-просмотра терминов по адресу: gost.e-ecolog.ru ;
- электронная база МЭК Electropedia по адресу: gost.e-ecolog.ru .

Издание официальное

3.1 **асептические методы** (aseptic technique): Условия и процедуры, используемые для минимизации риска проникновения микробной контаминации.

[ИСО 11139:2018, 3.16]

3.2 **исследование бактериостатичности/фунгистатичности** (bacteriostasis/fungistasis test): Операция, выполняемая для обнаружения веществ, ингибирующих размножение микроорганизмов.

[ИСО 11139:2018, 3.20]

3.3 **биологическая нагрузка** (bioburden): Популяция жизнеспособных микроорганизмов на/в продукте и/или барьерной системе для стерилизации.

[ИСО 11139:2018, 3.23]

3.4 **условия культивирования** (culture condition): Комбинация питательных сред и способа инкубации, используемых для стимулирования прорастания, роста и/или размножения микроорганизмов.

Примечание 1 — Способ инкубации может включать температуру, время и любые другие условия, указанные для инкубации.

[ИСО 11139:2018, 3.70]

3.5 **факультативный организм** (facultative organism): Микроорганизм, способный как к аэробному, так и к анаэробному метаболизму.

[ИСО 11139:2018, 3.114]

3.6 **медицинская продукция** (health care product): *Медицинское изделие* (см. 3.7), в том числе для диагностики *in vitro*, или медицинская продукция, в том числе биофармацевтическая.

[ИСО 11139:2018, 3.132]

3.7 **медицинское изделие** (medical device): Инструмент, аппарат, прибор, устройство, оборудование, имплантат, *in vitro* реагент, программное обеспечение, материал или иные подобные или связанные с ними изделия, предназначенные изготовителем для применения в медицинских целях отдельно или в сочетании между собой:

- в целях диагностики, профилактики, мониторинга, обработки или облегчения течения заболевания;
- диагностики, мониторинга, обработки, облегчения или возмещения травмы;
- исследования, замены, модификации или поддержки анатомии или физиологического процесса;
- поддержки или поддержания жизни;
- управления зачатием;
- дезинфекции медицинских изделий;
- получения информации посредством исследования образцов биологического материала человека;

и не достигающие своего первичного предполагаемого действия фармакологическими, иммунологическими или метаболическими взаимодействиями с организмом человека, но функции которого могут поддерживаться такими средствами.

Примечание 1 — Изделия, которые могут считаться медицинскими в некоторых юрисдикциях, но в их отношении еще не выработан единый подход. Такими изделиями могут быть:

- продукты, специально предназначенные для очистки или стерилизации медицинских изделий;
- пакеты, рулонные товары, стерилизационная пленка и многоразовые контейнеры для упаковки медицинских изделий для стерилизации;
- дезинфицирующие средства;
- средства, предназначенные для инвалидов;
- изделия, включающие ткани животных и/или человека;
- изделия для экстракорпорального оплодотворения или вспомогательных репродуктивных технологий.

[ИСО 13485:2016, 3.11, изменено — добавлены первые два перечисления в примечании 1]

3.8 **пригодность метода** (method suitability): <микробиологическая> Оценка метода исследований для демонстрации его способности обеспечивать рост микроорганизмов.

[ИСО 11139:2018, 3.168]

3.9 **продукт** (product): Конкретный результат процесса.

Пример — Сырье, промежуточный(е) материал(ы), сборочная(е) единица(ы), медицинская продукция.

[ИСО 11139:2018, 3.217]

3.10 **часть продукции для исследования;** ЧПИ (sample item portion, SIP): Определенная часть медицинской продукции, которую исследуют.

[ИСО 11139:2018, 3.240, изменено — добавлена аббревиатура ЧПИ]

3.11 **стерильный** (sterile): Не содержащий жизнеспособных микроорганизмов.

[ИСО 11139:2018, 3.271]

3.12 **исследование на стерильность** (test for sterility): Техническая операция, указанная в фармакопее, выполняемая на продукте после асептического процесса или процесса стерилизации.

[ИСО 11139:2018, 3.298]

3.13 **исследование стерильности** (test of sterility): Техническая операция, выполняемая в рамках разработки, валидации или ревалидации для определения наличия или отсутствия жизнеспособных микроорганизмов на продукте или его частях.

Примечание 1 — Исследование проводят после воздействия стерилизующего агента на уровне, который снижен по сравнению с полным процессом стерилизации.

[ИСО 11139:2018, 3.299, изменено — добавлено примечание 1 к записи]

4 Общие положения

4.1 Разработка, валидация и рутинный контроль процесса стерилизации являются критически важной частью при реализации медицинской продукции. Чтобы обеспечить последовательную реализацию требований, установленных в настоящем стандарте, устанавливают, внедряют и поддерживают в рабочем состоянии необходимые процессы (см. приложение В). Процессы, имеющие особое значение для разработки, валидации и рутинного контроля процесса стерилизации, включают, но не ограничиваются ими:

- контроль документации, в том числе записей;
- распределение управленческой ответственности;
- предоставление соответствующих ресурсов, включая компетентных сотрудников и инфраструктуру;
- контроль продукции, обеспечиваемый внешними сторонами;
- идентификацию и прослеживаемость продукции на протяжении всего процесса;
- контроль несоответствующей продукции.

Примечание — ИСО 13485 охватывает все этапы жизненного цикла медицинских изделий в системе менеджмента качества для целей регулирования. Национальные и/или региональные нормативные требования к предоставлению медицинской продукции могут потребовать внедрения полной системы менеджмента качества и оценки этой системы признанным органом по оценке соответствия.

4.2 Должен быть определен процесс калибровки всего оборудования, включая контрольно-измерительные приборы для целей исследований, используемые в соответствии с требованиями настоящего стандарта.

5 Выбор продукта

5.1 Общие положения

5.1.1 Процедуры отбора и обращения с продуктом для проведения исследований на стерильность должны обеспечивать, чтобы выбранный продукт был репрезентативен для обычного производства, включая упаковочные материалы и процессы (см. также 5.3).

5.1.2 Если продукт(ы) сгруппирован(ы) в семейство продуктов для целей разработки, валидации и рутинного контроля процесса стерилизации, в ходе которого проводят исследования на стерильность, то записывают обоснование включения продукта в семейство продуктов. Обоснование должно включать критерии, гарантирующие, что продукт, выбранный из семейства продуктов для исследования, является репрезентативным для всего семейства продуктов.

5.1.3 Обоснование количества выбранных частей продукта и количества партий, из которых производится этот выбор, документируют.

Примечание — Это может быть представлено в соответствующем стандарте, определяющем требования к валидации и рутинному контролю процесса стерилизации.

5.2 Часть продукции для исследования (ЧПИ)

5.2.1 По возможности исследование на стерильность проводят на всей продукции. Выбранная часть продукции (ЧПИ) может быть заменена на всю продукцию в испытании на стерильность, если это допустимо применимым стандартом по методам стерилизации.

5.2.2 Определение частей, отобранных для исследований на стерильность, основывается на том, известно ли, что биологическая нагрузка распределена равномерно (см. 5.2.2.1), или нет (см. 5.2.2.2).

5.2.2.1 Если известно распределение биологической нагрузки:

a) то при равномерном распределении биологической нагрузки на элементе и/или в нем ЧПИ для исследований на стерильность может быть выбрана из любой части элемента;

b) при неравномерном распределении биологической нагрузки ЧПИ включает в себя:

1) или части отобранного продукта, которые пропорционально представляют каждый из материалов, из которых изготовлен продукт,

2) или часть продукта, которая содержит наиболее серьезную микробную нагрузку (количество и/или типы) для процесса стерилизации.

При выборе части, содержащей наиболее серьезную микробную нагрузку, следует установить взаимосвязь бионагрузки тестируемой ЧПИ с бионагрузкой всего продукта.

5.2.2.2 Если распределение бионагрузки неизвестно, то ЧПИ для исследований на стерильность состоит из выбранных частей продукта, которые пропорционально представляют каждый из материалов, из которых изготовлен продукт.

5.2.3 ЧПИ рассчитывают на основе размерных характеристик, таких как длина, масса, объем или площадь поверхности (см. примеры в таблице А.1).

5.2.4 Следует продемонстрировать адекватность выбранной ЧПИ.

Примечание — Некоторые стандарты, в которых установлены требования к валидации и рутинному контролю процесса стерилизации, предусматривают критерии адекватности ЧПИ, например ИСО 11137-2.

5.3 Упаковка продукта и ЧПИ

Рекомендуется, чтобы упаковка для продукта или ЧПИ была такой же, как и при обычном производстве. Если упаковочные материалы и/или процессы отличаются от используемых в обычном производстве, это документируют. Выбор упаковочного материала и способа упаковки должен обеспечивать:

a) соответствие предполагаемой обработки продукта или ЧПИ стерилизующему агенту;

b) поддержание микробиологического статуса продукта или ЧПИ;

c) доступ стерилизующего агента к продукту или ЧПИ, который эквивалентен доступу, достигаемому при использовании упаковки в обычном производстве.

6 Методы проведения исследований на стерильность

6.1 Существует три основных метода проведения исследований на стерильность:

a) прямое погружение продукта в питательную среду или добавление питательной среды к продукту с последующей инкубацией. Продукт погружают в питательную среду на время инкубации, где это возможно. Если это невозможно, то приводят обоснование, например, в случае плавучих материалов.

Примечание — Использование термина «питательная среда» означает, что питательная среда стерильна;

b) извлечение микроорганизмов из продукта и перенос извлеченных микроорганизмов в питательную среду с последующей инкубацией (см. 6.4);

c) фильтрация жидких продуктов путем погружения фильтра в питательную среду с последующей инкубацией.

6.2 Для идентифицированного продукта учитывают и регистрируют факторы, влияющие на разработку метода проведения исследований на стерильность. Факторы, которые допускается применять, включают, но не ограничиваются следующим:

a) часть(и) продукта, для которой(ых) стерильность заявлена на этикетке;

b) физическая и/или химическая природа исследуемого продукта (см. также 6.6);

c) возможные типы контаминирующих микроорганизмов и их расположение на/в продукте.

6.3 При проведении исследований на стерильность применяют асептическую методику при проведении манипуляций, т. к. это может повлиять на результат исследования.

6.4 Если микроорганизмы необходимо извлечь из продукта элюированием перед переносом в питательную среду [см. 6.1, b)], то факторы, подлежащие рассмотрению, включают:

a) выбор подходящего элюента;

b) установление эффективности восстановления с последующей оценкой риска для определения целесообразности процесса извлечения (например, ИСО 11737-1:2018, 7.2);

c) влияние(я) метода элюирования на жизнеспособность контаминирующих микроорганизмов.

6.5 Если микроорганизмы необходимо извлечь из элюента или жидкого продукта путем фильтрации перед переносом в питательную среду, то факторы, которые необходимо учитывать, также включают:

a) выбор эффективной системы фильтрации;

b) выбор подходящей жидкости для промывки контейнера, фильтра и связанного с ним оборудования (если необходимо).

6.6 Тест-систему оценивают с помощью исследования на пригодность метода (также называемого бактериостатичностью и фунгистатичностью),чтобы не повлиять на способность поддерживать микробиологический рост. Если физическая или химическая природа испытуемого продукта [см. 6.2 b)] такова, что присутствуют или выделяются вещества, которые могут отрицательно повлиять на размножение микроорганизмов, применяют систему нейтрализации, удаления, или, если это невозможно, следует минимизировать действие данных веществ. Эффективность такой системы необходимо доказать.

6.7 Условия культивирования выбирают после рассмотрения типов микроорганизмов, присутствие которых ожидают. Результаты этого рассмотрения и обоснование принятых решений регистрируют.

6.8 Интервал времени между воздействием на продукт стерилизующего агента и проведением исследований на стерильность данного продукта должен быть максимально коротким.

6.9 После инкубации питательную среду исследуют на наличие признаков микробного роста и результаты этого исследования регистрируют.

7 Оценка метода проведения исследований на стерильность

Перед использованием результатов исследований на стерильность необходимо определить пригодность выбранного метода и зарегистрировать результаты оценки.

8 Техническое обслуживание метода проведения исследований на стерильность

8.1 Модификации продукта или процессов, используемых для производства продукта, оценивают для определения любого возможного влияния на способность обнаруживать жизнеспособные микроорганизмы в исследовании на стерильность. Если оценка указывает на необходимость изменения исследования на стерильность, то применяют требования, приведенные в разделах 5—7.

8.2 Изменения параметров исследования на стерильность оценивают для определения их влияния на сохраняющуюся целесообразность метода исследований. Результаты этой оценки регистрируют.

Приложение А
(справочное)

Руководство по исследованиям на стерильность при валидации и техническом обслуживании процесса стерилизации

А.1 Область применения

В настоящем приложении приведены руководящие указания по выполнению требований, установленных в настоящем стандарте. Данное руководство не является исчерпывающим, но должно подчеркнуть важные аспекты, которым следует уделить внимание.

Допустимо использовать методы, отличные от приведенных в настоящем приложении, но такие альтернативные методы следует продемонстрировать как эффективные для достижения соответствия требованиям настоящего стандарта.

Настоящее приложение не предназначено в качестве контрольного перечня для оценки соответствия требованиям настоящего стандарта.

А.1.1 Указания отсутствуют.

А.1.2 Исследования на стерильность (например, исследования на стерильность для выпуска партии/серии) (см. 3.12) исключены из настоящего стандарта, поскольку они не проводятся при определении, валидации и техническом обслуживании процесса стерилизации. Исследования на стерильность не подходят для подтверждения эффективности процесса стерилизации, уровня стерильности или атрибутов, связанных со стерильностью продукта, таких как целостность упаковки или срок годности продукта. См. также [24].

А.2 Руководство по нормативным ссылкам

В настоящем стандарте нормативные ссылки отсутствуют.

В частности, следует отметить, что настоящий стандарт не является обязательным требованием для создания полноценной системы менеджмента качества. Однако существуют элементы системы менеджмента качества, которые применимы для контроля исследований на стерильность, используемых для валидации и технического обслуживания процесса стерилизации медицинских изделий. Обращают внимание на стандарты системы менеджмента качества на всех стадиях производства или переработки медицинских изделий (см. ИСО 13485) и лабораторных систем менеджмента качества (см. ИСО/МЭК 17025). Национальные и/или региональные правила предоставления медицинских изделий могут потребовать внедрения полной системы менеджмента качества и оценки этой системы третьей стороной.

А.3 Руководство по терминам и определениям

Указания отсутствуют.

А.4 Общие положения

А.4.1 Указания отсутствуют.

А.4.2 Указания отсутствуют.

А.5 Выбор продукта

А.5.1 Общие положения

А.5.1.1 Продукт выбирают из партии продуктов, произведенных в условиях, которые являются репрезентативными для стандартного производства. Если размер партии продукта позволяет, то предпочтительно выбирать продукт для исследования случайным образом.

Методы отбора и обработки образцов продукта выбирают и выполняют таким образом, чтобы избежать непреднамеренной контаминации и изменения количества и типов микроорганизмов на/в образце.

Образцы для исследований допускается отбирать из изделий, отбракованных в процессе производства, при условии, что они были подвергнуты той же обработке и тем же условиям, что и приемлемые изделия, и что причина отбраковки не ставит под угрозу достоверность исследования.

А.5.1.2 Требования, относящиеся к группировке продуктов, обычно приведены в конкретном международном стандарте для разработки, валидации и рутинного контроля процесса стерилизации (см., например, ИСО 11135 и ИСО 11137-2).

А.5.1.3 Указания отсутствуют.

А.5.2 Руководство для ЧПИ

А.5.2.1 Когда это осуществимо, для исследования на стерильность следует использовать весь продукт, хотя это может оказаться невозможным, если продукт не получается поместить в доступные лабораторные испытательные сосуды. В таких ситуациях допускается использовать часть продукта (например, ЧПИ), выбранную для проведения исследования. Если продукт или ЧПИ не может быть исследован в доступных лабораторных емкостях, его разделяют на две или более емкости и эти емкости оценивают вместе, как одну; если одна емкость дает положительный результат, весь продукт считают положительным.

Если на элементе продукта имеется маркировка, подтверждающая стерильность только канала прохождения жидкости, то следует рассматривать канал прохождения жидкости как весь продукт (т. е. ЧПИ = 1).

А.5.2.2 Для ЧПИ следует использовать как можно бóльшую часть продукта. Микробная биологическая нагрузка на ЧПИ должна представлять микробиологическую проблему, возникающую в процессе стерилизации. Если продукт комплексный, то ЧПИ представляет собой уровень биологической нагрузки различных элементов продукта. Следует учитывать аспекты производства, которые способствуют распространению микроорганизмов на продукте.

Такие изделия, как простыни, отрезки трубок и т. д., являются типами продуктов, от которых можно ожидать равномерного распределения уровня биологической нагрузки. Это допускается не учитывать в случае применения ручных способов для резки или складывания простыней, а также для резки, транспортирования и сборки трубок.

А.5.2.3 Примерами ЧПИ, которые выбирают из изделий с более серьезными проблемами для процесса стерилизации, являются наборы трубок с соединениями, запорными клапанами и т. д.

Примеры продуктов, для которых используют различные базы расчета ЧПИ, приведены в таблице А.1.

Таблица А.1 — Примеры выбора ЧПИ

База для ЧПИ	Наименование продукта
Площадь поверхности	Имплантаты (не рассасывающиеся)
	Простыни (пластиковые)
	Трубки (переменный диаметр)
	Рулоны бинта
Масса	Бумага
	Порошки
	Халаты
	Имплантаты (рассасывающиеся)
	Рулоны бинта
Длина	Трубки (постоянный диаметр)
	Рулоны бинта
Объем	Жидкость в контейнере

А.5.2.4 Указания отсутствуют.

А.5.3 Упаковка для продукта и ЧПИ

Важно, чтобы продукт подвергался воздействию стерилизующего агента в его первоначальной форме и упаковке. Чтобы свести к минимуму и/или облегчить манипуляции при исследованиях на стерильность и таким образом уменьшить вероятность получения ложноположительных результатов, возникающих в результате контаминации при манипуляциях, не связанных с продуктом или производственным процессом, продукт рекомендуется разобрать и переупаковать перед началом стерилизации.

Следует учитывать влияние разборки и переупаковки продукта на реакцию микроорганизмов к стерилизующему агенту, например анаэробной среды к аэробной среде.

Также важно учитывать влияние разборки и переупаковки продукта на доступ стерилизующего агента к микроорганизмам. Например, разборка может позволить получить доступ к стерилизующему агенту, который не является репрезентативным для обычной обработки.

Если ЧПИ собирают и упаковывают до воздействия стерилизующего агента, то следует проводить эти процедуры в условиях, выбранных для минимизации изменений биологической нагрузки.

А.6 Методы проведения исследований на стерильность

А.6.1 Как указано в разделе 6, метод проведения исследований на стерильность твердого изделия может быть разделен на две общие категории:

а) прямое погружение продукта: прямое погружение является предпочтительным методом проведения исследований на стерильность медицинской продукции. При прямом погружении продукт или ЧПИ асептически помещают в контейнер (или несколько контейнеров, см. А.5.2.1) с питательной средой и затем инкубируют. Следует использовать достаточное количество питательной среды для достижения контакта между питательной средой и целым продуктом или ЧПИ. Кроме того, следует рассмотреть следующие вопросы:

- необходимость разборки перед воздействием стерилизующего агента (см. также А.5.3),
- разборку и/или манипуляцию перед погружением в питательную среду,
- перемешивание после помещения в питательную среду,
- добавление поверхностно-активного вещества (которое не оказывает ингибирующего действия, например, микробостатического или микробоцидного) в питательную среду для улучшения увлажнения поверхности продукта.

Контакт между питательной средой и продуктом или ЧПИ следует поддерживать в течение всего инкубационного периода. Если это невозможно из-за плавучести продукта, следует внедрить процедуру периодического манипулирования контейнером, чтобы облегчить контакт в течение инкубационного периода.

Для проведения исследования на стерильность канала прохождения жидкости продукта канал прохождения жидкости заполняют питательной средой, и продукт инкубируется. Способ промывки или промывки канала прохождения жидкости см. в b);

b) извлечение микроорганизмов из продукта: когда невозможно использовать прямое погружение из-за характеристик медицинской продукции, таких как размер или бактериостатическая/фунгистатическая активность, может потребоваться перенос микроорганизмов.

Следует соблюдать осторожность при использовании этого метода, т. к. элюирование микроорганизмов из изделия часто не так эффективно для исследования на стерильность по сравнению с прямым погружением. Поэтому, когда это практически осуществимо, предпочтительны методы прямого погружения. Если метод прямого погружения невозможен, можно рассмотреть метод элюирования. В методах элюирования решающее значение имеет эффективность восстановления в сочетании с оценкой риска и обоснованием.

Процедуры, при которых микроорганизмы извлекаются из продукта путем физической обработки перед переносом в условия культивирования в питательную среду, в свою очередь, могут быть дополнительно подразделены на:

- элюирование и мембранную фильтрацию;
- элюирование и культивирование элюата.

В обоих случаях первоначальным действием является извлечение микроорганизмов из продукта или ЧПИ. Используемые методы такие же, что и при определении уровня биологической нагрузки, и описаны в ИСО 11737-1:2018, В.2.2. Аналогично — решения по выбору подходящего элюента те же, что и для определения уровня биологической нагрузки, и описаны в ИСО 11737-1:2018, В.2.3 и таблице В.1.

После того как микроорганизмы были извлечены из продукта или ЧПИ, исследование на стерильность допустимо выполнять с использованием мембранной фильтрации или культивирования всего элюата (см. А.6.4)

А.6.2 Как правило, достаточно провести исследование на стерильность продукта после его извлечения из упаковочной системы и исключить упаковочную систему из исследования. При необходимости проверить упаковку; т. к. она является неотъемлемой частью продукта, следует отметить, что многие упаковочные материалы плавают на поверхности питательной среды. Это не допускает контакта с питательной средой и большей частью исследуемого упаковочного материала. В этом случае следует попытаться установить лучший контакт между питательной средой и упаковочным материалом [см. А.6.1а)].

А.6.3 Условия асептической методики, применяемой при проведении исследований на стерильность, включают следующее:

- проведение исследования в вытяжном шкафу с ламинарным потоком воздуха, шкафу микробиологической безопасности или другом оборудовании, обеспечивающем одинаковый уровень твердых частиц и микробиологический уровень, в помещении с микробиологическим контролем или в барьерной изоляции в среде с микробиологическим контролем [см. ИСО 14644-7, ИСО 14698 (все части) и ЕН 12469];

Пример — Вытяжка ламинарного потока воздуха или шкаф биобезопасности, расположенный в специальном, экологически контролируемом помещении; барьерная изоляция.

- стерилизация всего оборудования, материалов и изделий, используемых в испытании;
- асептическое внесение в испытательную зону испытательной посуды, изделий и питательных сред;
- дезинфекция внешней поверхности упаковки перед внесением испытуемых изделий в испытательную зону;
- дезинфекция поверхностей в испытательной зоне;
- сведение к минимуму манипуляций, необходимых для выполнения испытания;
- минимизация количества материалов в вытяжном шкафу;
- забота о том, чтобы не нарушить структуру воздушного потока во время манипуляций;
- обучение выполнению асептических методик.

А.6.4 Для проведения исследований на стерильность путем проведения элюирования продукта с последующим культивированием элюата один из методов заключается в использовании питательной среды в качестве элюента и, после элюирования, в переносе элюата в стерильные контейнеры и последующей инкубации.

Другой метод заключается в использовании элюента, который не поддерживает рост микроорганизмов, и после элюирования элюат смешивают с равным объемом питательной среды двойной концентрации в стерильных контейнерах и инкубируют. В качестве альтернативы, если объем элюата составляет не более 10 % от объема питательной среды, элюат допускается смешивать с обычной концентрированной питательной средой в стерильных контейнерах и инкубировать.

А.6.5 Для проведения исследований на стерильность с помощью фильтрации элюат с помощью вакуума или давления пропускают через стерильный мембранный фильтр с номинальным размером пор не более 0,45 мкм.

Поверхности, контактировавшие с элюатом, можно промыть моющим/промывочным раствором (например, жидкостью D), далее стерильным элюентом или раствором, содержащим нейтрализатор (см. А.6.6), который также

пропускают через мембранный фильтр. После этого либо питательную среду асептически переносят в блок фильтрации, либо мембранный фильтр асептически переносят в питательную среду.

Обе эти операции завершаются инкубацией.

А.6.6 Исследуемый продуктследует подвергнуть скринингу, чтобы определить, не выделяются ли в среду какие-либо ингибирующие вещества, которые могут вызвать ложноотрицательный результат (см. А.7). Скрининг осуществляется путем инокуляции небольшого количества репрезентативных организмов в среду, содержащую продукт, и называется исследованием пригодности метода (или исследованием бактериостатичности/фунгистатичности).

При обнаружении микробоцидных или микробостатических веществ их влияние может быть сведено к минимуму путем:

a) добавления нейтрализатора(ов) в питательную среду или элюент;

b) удаления микробоцидного или микробостатического вещества из элюата путем фильтрации;

c) снижения концентрации микробоцидного или микробостатического вещества до неэффективного уровня путем разбавления.

Примечание — Это достигается путем увеличения объема питательной среды или элюента и, при необходимости, разделением продукта на несколько исследуемых контейнеров.

Микробоцидные или микробостатические вещества могут связываться с фильтрующими мембранами. Следует позаботиться о том, чтобы обеспечить использование подходящих фильтрующих мембран, дабы свести к минимуму вероятность связывания.

Руководство по процедурам, микроорганизмам, исследованию и времени инкубации для определения пригодности метода приведены в [31]—[34]. Однако температура инкубации и питательной среды должна быть такая же, как и та, которая будет использоваться при проведении исследований на стерильность.

Следует предпринять несколько попыток, используя различные условия культивирования, чтобы устранить или уменьшить ингибирующие вещества до такой степени, чтобы исключить неприемлемый риск. После многократных попыток, если ингибирующее вещество не устранено, целесообразно принять сокращение ингибирующих веществ с сопутствующим обоснованием и оценкой риска.

А.6.7 Соответствующий международный стандарт по разработке, валидации и рутинному контролю процесса стерилизации может рекомендовать размер выборки и определенные условия культивирования для использования в исследовании на стерильность.

Как правило, выбирают один тип питательной среды исходя из предположения, что он будет оптимальным для культивирования большинства аэробных и факультативных микроорганизмов, которые могли бы пережить воздействие стерилизующего агента. При использовании соево-казеиновой питательной среды в качестве единой питательной среды обычно используют условия культивирования при температуре (30 ± 2) °С в течение 14 дней. При использовании другой питательной среды для проведения исследований на стерильность следует учитывать соответствующие условия инкубации.

Температура инкубации, рекомендуемая для исследований на стерильность, может быть ниже рекомендуемой для определения уровня биологической нагрузки.

Выбор условий культивирования должен быть сделан, если:

- соответствующий международный стандарт по разработке, валидации и рутинному контролю процесса стерилизации не предусматривает использование питательной среды;
- использование одного набора условий культивирования нецелесообразно из-за типов микроорганизмов, которые могут присутствовать на продукте и преодолевать воздействие стерилизующего агента (например, присутствие анаэробов или микобактерий).

Факторы, которые следует учитывать при выборе условий культивирования в этих случаях, должны включать следующее:

- особенности продукта;
- способ изготовления;
- источники потенциальной микробиологической контаминации;
- типы микроорганизмов, с которыми можно столкнуться.

Информация о типах микроорганизмов, полученная в результате определения биологической нагрузки, выполненного в соответствии с ИСО 11737-1, может служить обоснованием выбора условий культивирования.

А.6.8 Интервал времени между воздействием стерилизующего агента и переносом в условия культивирования следует свести к минимуму, чтобы ускорить восстановление микроорганизмов. Необходимо приложить все усилия для проведения исследований на стерильность элементов продукции или ЧПИ и сделать это как можно быстрее после воздействия стерилизующего агента. Если задержка в переносе неизбежна, то условия, при которых хранятся элементы продукции, выбирают таким образом, чтобы предотвратить потерю жизнеспособности микроорганизмов или изменения микробной популяции.

А.6.9 Макроскопическое исследование обычно используют для изучения среды на рост после инкубации. Признаки роста могут включать мутность, пленку, осадок, флокуляцию и изменение цвета. Как правило, когда изделия положительно влияют на рост микроорганизмов, микроорганизм(ы) должен(ны) быть идентифицирован(ы).

Визуальный осмотр рекомендуется проводить с подсветкой, чтобы ускорить обнаружение мутности.

Мутность не всегда вызывается ростом микроорганизмов. Мутность из-за микробного роста проверяют с помощью:

a) микроскопического исследования;

b) переноса частей (каждая не менее 1 мл) мутной среды в неиспользованные контейнеры с той же средой и инкубации субкультурных контейнеров в течение не менее четырех дней;

c) субкультурирования мутной среды с использованием других общепринятых микробиологических методов (например, посев штрихом для выделения на твердые питательные среды).

А.7 Оценка метода проведения исследований на стерильность

При оценке метода проведения исследований на стерильность учитывают возможность неверных результатов из-за ложноположительных или ложноотрицательных результатов.

Появление ложноположительных результатов в исследованиях на стерильность может повлиять на интерпретацию данных, полученных при валидации, сделав обработку стерилизующим агентом менее эффективной. Если не доказано иное, положительные результаты должны рассматриваться как полученные из микроорганизмов, выживших при обработке стерилизующим агентом. Факторы, которые могут повлиять на возникновение ложноположительных результатов, включают:

- утечку в стерильном барьере;
- контаминацию во время исследований;
- контаминацию от обработки во время инкубации.

Появление ложноотрицательных результатов в исследованиях на стерильность может повлиять на интерпретацию данных, полученных при валидации, сделав обработку стерилизующим агентом более эффективной. Факторы, которые влияют на возникновение ложноотрицательных результатов, включают:

- неспособность условий культивирования поддерживать рост выживших микроорганизмов;
- наличие микробоцидных и/или микробостатичных веществ, выделяющихся из изделия во время исследования на стерильность (см. А.6.6);
- интервал времени между обработкой стерилизующим агентом и воздействием условий культивирования, позволяющих микроорганизмам потерять жизнеспособность (см. А.6.8).

Если возникновение положительных исследований на стерильность объясняют неправильным выполнением исследований на стерильность, проблемой, связанной со стерилизующим агентом, или другой соответствующей причиной, допустимо принять корректирующие меры и провести повторное исследование на стерильность.

А.8 Техническое обслуживание метода проведения исследований на стерильность

А.8.1 Поскольку исследование на стерильность крайне необходимо для поддержки определения, валидации и технического обслуживания процесса стерилизации, продукт или семейство продуктов, изменение продукта, процессов, используемых для производства продукта, процесса стерилизации или параметров исследования на стерильность, требуют рассмотрения необходимости демонстрации постоянной пригодности метода. Следует учитывать последствия кумулятивных изменений с течением времени. Изменения в исследовании на стерильность необходимо проводить в рамках документированного процесса контроля изменений.

Даже в отсутствие запланированных изменений в продукте, процессах, используемых для производства продукта, или в параметрах исследования на стерильность следует рассмотреть вопрос о периодическом пересмотре текущей пригодности метода, чтобы с течением времени не произошло накопления незначительных изменений, которые могли бы отрицательно повлиять на дальнейшую пригодность метода исследований.

А.8.2 См. А.8.1.

Приложение В
(справочное)

Типичное распределение обязанностей

Производитель и лаборатория заключают соглашение, которое распределяет обязанности по выполнению требований, определенных в настоящем стандарте. В конечном счете производитель несет ответственность за то, чтобы эти требования были выполнены. В настоящем приложении приведена информация о типичном распределении этих обязанностей. Требования, приведенные в таблице В.1, являются сокращенными. Подробные сведения о каждом требовании приведены в каждом соответствующем пункте.

Таблица В.1 — Типичное распределение обязанностей

Номер пункта	Требования настоящего стандарта	Типичная ответственность	
		Производитель	Лаборатория
Выбор продукта			
5.1.1	Выбор продукта и отбор проб продуктов	R	I
5.1.2	Обоснование семейства продуктов	R	I
5.1.3	Количество позиций/партий продуктов	R	I
5.2	Часть продукции для исследования (ЧПИ)	R	I
5.3	Упаковка продукта	R	I
Методы проведения исследований на стерильность			
6.1	Выбор метода	R	R
6.2, 6.4, 6.5	Разработка метода	R	R
6.3	Использование асептической методики	N/A	R
6.6	Минимизация ингибирующих эффектов	I	R
6.7	Выбор условий культивирования	R	R
6.8	Своевременность исследования	R	R
6.9	Исследование роста микроорганизмов	N/A	R
Оценка метода проведения исследований на стерильность			
7	Целесообразность метода исследований	R	R
Техническое обслуживание метода проведения исследований на стерильность			
8.1	Рассмотрение изменений в производстве/технологическом процессе	R	I
8.2	Изменение методов исследований	I	R

Значения:
- R — ответственность;
- I — может включать предоставление ассистирования или информации;
- N/A — обычно не применяется.

Примечание — Общие возможности метода исследований приведены и задокументированы как часть основной валидации метода в лаборатории. Специфичные для изделия аспекты валидации документируют как часть специфичной для изделия отчетности производителя.

Библиография

[1]	ISO 9000:2015	Quality management systems — Fundamentals and vocabulary
[2]	ISO 9001:2015	Quality management systems — Requirements
[3]	ISO 11135	Sterilization of health-care products — Ethylene oxide — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
[4]	ISO 11137-1	Sterilization of health care products — Radiation — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
[5]	ISO 11137-2	Sterilization of health careproducts — Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose
[6]	ISO 11138-2	Sterilization of health careproducts — Biological indicators — Part 2: Biological indicators for ethylene oxide sterilization processes
[7]	ISO 11138-7	Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 7: Guidance for the selection, use and interpretation of results
[8]	ISO 11139:2018	Sterilization of health care products — Vocabulary of terms used in sterilization and related equipment and process standards
[9]	ISO 13485:2016	Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes
[10]	ISO 14160	Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin — Validation and routine control of sterilization by liquid chemical sterilants
[11]	ISO 14644 (all parts)	Cleanrooms and associated controlled environments
[12]	ISO 14698 (all parts)	Cleanrooms and associated controlled environments — Biocontamination control
[13]	ISO 14937	Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
[14]	ISO 15189	Medical laboratories — Requirements for quality and competence
[15]	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
[16]	ISO 20857	Sterilization of health care products — Dry heat — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
[17]	ISO/IEC 90003	Software engineering — Guidelines for the application of ISO 9001:2008 to computer software
[18]	EN 12469	Biotechnology — Performance criteria for microbiological safety cabinets

[19] Akers J.D. et al., Survey on Sterility Testing Practices, *J. Parenteral Sci. Technol.*, 41, 6, 1987

[20] Alexander K., Bryans T., Evaluation of the Sterility Test for Detection of Microbial Contaminants of Allografts, *Cell and Tissue Banking,* 7, 1, pp. 23–28, 2006

[21] Association of Analytical Chemists *Official Methods of Analysis*. 15th ed., Arlington, AOAC; pp 430—437, 1992

[22] Association of Analytical Chemists *Bacteriological Analytical Manual (BAM)*. 6th ed., Arlington, AOAC; 1984

[23] Block S.S. *Disinfection*, Sterilization and Preservation, 5th ed., 2001

[24] Daniell E. et al. Product Sterility Testing ... To Test or Not to Test? That Is the Question, *Biomedical Instrumentation & Technology*, 50, s3, pp. 35—43, 2016

[25] Gerhardt P. et al. *Manual of Methods for General Bacteriology,* American Society for Microbiology, Washington, DC, 1981

[26] Mathews A.G., Optimal incubation conditions for sterility tests, *Develop. Biol. Stand.*, 23, pp. 94—102, 1974

[27] Meltzer L.L., Ordal Z.J., Thermal Injury and Recovery of Bacillus subtilus, *Applied Microbiology,* 24, 6, pp. 878—884, 1972

[28] Russell A.D. Principles of Antimicrobial Activity, in Block S.S. (ed.) *Disinfection, Sterilization and Preservation*, Lea & Febiger, Philadelphia, PA, 4th edition, p. 27, 1991

[29] Sokolski W.T., Chidestey C.G., Improved viable counting method for petroleum-based ointments, *J. Pharm. Sci.*, 53, pp. 103—107, 1964

[30] Straka R.P., Stokes J.L., Rapid destruction of bacteria in commonly used diluents and its elimination. *J. App. Microbiology*, 5, p. 21, 1957

[31] The European Pharmacopoeia 9th ed., *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM), Strasbourg, 2017

[32] The Japanese Pharmacopoeia, 17th ed., Society of Japanese Pharmacopoeia, Tokyo, 2016

[33] The United States Pharmacopeia, 42nd ed., United States Pharmacopeial Convention (USP), Rockville, MD, 2019

[34] The Korean Pharmacopoeia, (KP). 11th ed., Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), Osong, 2014

[35] ISO 10012 Measurement management systems — Requirements for measurement processes and measuring equipment

[36] ISO 11737-1:2018 Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products

[37] ISO/IEC 17025:2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories

УДК 637.132.4:715.478:658.513:006.354

ОКС 11.080.01
07.100.10

Ключевые слова: стерилизация, медицинская продукция, микробиологические методы, исследования на стерильность, валидация, техническое обслуживание процесса стерилизации

Редактор *М.В. Митрофанова*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *М.И. Першина*
Компьютерная верстка *И.Ю. Литовкиной*

Сдано в набор 21.10.2022. Подписано в печать 01.11.2022. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч-изд. л. 2,10.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «РСТ»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru