ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 13408-7— 2025

АСЕПТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Часть 7

Альтернативные процессы при производстве медицинских изделий и комбинированной медицинской продукции

(ISO 13408-7:2012, Aseptic processing of health care products — Part 7: Alternative processes for atypical medical devices and combination products, IDT)

Издание официальное

Москва
Российский институт стандартизации
2025

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным бюджетным учреждением «Российский институт стандартизации» (ФГБУ «Институт стандартизации») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 «Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 мая 2025 г. № 438-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 13408-7:2012 «Асептическая обработка изделий медицинского назначения. Часть 7. Альтернативные технологии для нестандартных медицинских изделий и комбинаций продуктов» (ISO 13408-7:2012 «Aseptic processing of health care products — Part 7: Alternative processes for atypical medical devices and combination products», IDT).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта для приведения в соответствие с ГОСТ Р 1.5 (пункт 3.5).

Международный стандарт разработан Техническим комитетом по стандартизации ИСО/ТК 198 «Стерилизация изделий медицинского назначения».

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

Дополнительные сноски в тексте стандарта, выделенным курсивом, приведены для понимания текста оригинала

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, 2012
© Оформление. ФГБУ «Институт стандартизации», 2025

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 Элементы системы качества 2
5 Определение характеристик процесса асептического производства 2
6 Производственная среда 3
7 Оборудование 3
8 Персонал 3
9 Производство продукции 3
10 Валидация процесса 3
11 Испытания на стерильность 6
Приложение А (справочное) Оценка рисков для асептического производства. Метод управления рисками для качества 7
Приложение В (справочное) Отбор образцов для микробиологического испытания на наличие микробной контаминации 16
Приложение С (справочное) Микробиологические испытания при имитации процесса 17
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам 19
Библиография 20

Введение

Международный стандарт ИСО 13408 устанавливает требования к асептическому производству медицинской продукции и опубликован в виде нескольких частей. Ранее к стерильной медицинской продукции, производимой в асептических условиях, чаще всего относили жидкости, порошки или суспензии, к которым неприменима финишная стерилизация. Позднее был введен термин «комбинированная медицинская продукция», которая включает различные комбинации медицинских изделий с другой медицинской продукцией, например комбинации «медицинское изделие/лекарственное средство», в том числе содержащие биологические лекарственные средства и биомедицинские клеточные продукты (БМКП), которые не могут подвергаться финишной стерилизации.

Применение ИСО 13408-1 к таким медицинским изделиям может потребовать разработки альтернативных подходов к имитации процесса производства. Настоящий стандарт содержит требования и рекомендации по разработке альтернативных подходов к оценке асептического производства медицинской продукции посредством моделирования технологического процесса, соответствующего требованиям ИСО 13408-1*.

В ИСО 13408-1:2008, 10.1.2, допускается использование альтернативных подходов к моделированию процесса производства, разработанных для конкретных медицинских изделий или комбинированной медицинской продукции, если использование жидкой стерильной среды невозможно.

К медицинским изделиям и комбинированной медицинской продукции, которые обычно производят в асептических условиях, может быть отнесено, например, следующее:

a) медицинские изделия, к которым неприменима финишная стерилизация и для производства которых не могут быть реализованы положения ИСО 13408-1:

- биопротезы (например, сердечные клапаны, сосудистые имплантаты);
- биоразлагаемые имплантаты (например, хирургические сетки-имплантаты для грыж);
- матрицы на биологической основе искусственного или биологического происхождения;
- устройства для экстракорпоральной обработки (например, иммуносорбенты);
- имплантируемые осмотические насосы;
- герметично упакованные электромеханические устройства и электронные устройства в защитном корпусе (например, инвазивные и неинвазивные диагностические устройства);

b) комбинированная медицинская продукция (включая комбинацию продуктов с БМКП):

- имплантаты, покрытые лекарственным средством и/или веществом биологического происхождения [например, стенты с лекарственным покрытием, устройства-носители белков, костные биоимплантаты (материалы) с факторами роста, биоразлагаемые стенты с лекарственным покрытием];
- раневые повязки (например, повязки с гемостатическими веществами, адгезивными веществами или биологическими препаратами);
- системы трансдермальной или инъекционной доставки (например, пластыри с лекарственным покрытием или биологическими веществами для интерстициального введения);
- наборы, содержащие биологический или лекарственный компонент (например, деминерализованная костная матрица).

Для идентификации, анализа и количественной оценки рисков контаминации перечисленных продуктов могут быть использованы стратегия и метод(ы) управления рисками на протяжении всего жизненного цикла продукта/процесса. Для оценки эффективности контроля контаминации и управления рисками на отдельных этапах процесса осуществляют мониторинг производственной среды с микробиологическими испытаниями. По результатам анализа рисков модель технологического процесса может быть скорректирована. Если результаты моделирования технологического процесса приемлемы, это является подтверждением того, что обеспечивается требуемый уровень контроля контаминации в асептическом производстве (т. е. во время асептического процесса не вносится какой-либо микробной контаминации).

Настоящий стандарт необходимо применять совместно с ИСО 13408-1.

Текст настоящего стандарта, который дополняет положения ИСО 13408-1, оформлен в виде примечаний.

---

* *В Российской Федерации для производства лекарственных средств действуют «Правила надлежащей производственной практики» Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77.*

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

АСЕПТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Часть 7

Альтернативные процессы при производстве медицинских изделий и комбинированной медицинской продукции

Aseptic processing of health care products. Part 7. Alternative operations in the processing of medical devices and combined health care products

Дата введения — 2026—06—01

1 Область применения

Настоящий стандарт содержит требования и рекомендации по альтернативным подходам к валидации путем имитации процесса производства медицинских изделий и комбинированной медицинской продукции, которые не подлежат финишной стерилизации и для которых описанные в ИСО 13408-1 подходы не могут быть применены.

В настоящем стандарте приводится описание применения оценки рисков в ходе разработки асептического процесса с целью протокола валидации процесса производства медицинских изделий и комбинированной медицинской продукции в тех случаях, когда прямая замена производимого продукта имитационной средой при асептическом процессе невозможна или не будет имитировать реальный асептический процесс.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт [для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного стандарта, для недатированных — последнее (включая все изменения)]:

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

3 Термины и определения

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

3.1 **посторонняя контаминация** (extrinsic contamination): Контаминация продукции материалом внешнего происхождения во время процесса производства.

Примечание — В настоящем стандарте в первую очередь в качестве посторонней контаминации рассматривается контаминация микроорганизмами: бактерии, плесневые грибы и дрожжи.

3.2 **имитация процесса** (process simulation): Действия, которые имитируют технологический процесс или часть процесса производства для демонстрации способности асептического процесса предотвращать микробную контаминацию.

3.3 **управление рисками** (risk management): Систематическое применение политики, процедур и практик менеджмента качества для решения задач анализа, оценки, управления и мониторинга рисков.

[ИСО 14971:2007, определение 2.22]

3.4 **продукт-имитатор** (surrogate product): Объект, обладающий похожими характеристиками и используемый взамен производимого продукта для имитации процесса.

Издание официальное

4 Элементы системы качества

См. ИСО 13408-1:2008, раздел 4.

5 Определение характеристик процесса асептического производства

5.1 Общие положения

См. ИСО 13408-1:2008, 5.1.

5.2 Управление рисками

5.2.1 Общие положения

См. ИСО 13408-1:2008, 5.2.1, также применяют следующие требования:

a) оценка риска должна учитывать все этапы асептического процесса и определять, может ли процесс быть имитирован одним непрерывным этапом или имитация процесса должна быть разделена на отдельные этапы.

Оценка риска не должна использоваться для обоснования возможности имитации только отдельных этапов, а не всех этапов асептического процесса.

Примечания

1 Успешная имитация процесса позволяет доказать способность валидируемого асептического процесса обеспечивать приемлемый уровень общего остаточного риска микробной контаминации.

2 Выбранный метод оценки рисков должен соответствовать этапу разработки асептического процесса;

b) при разработке протокола валидации для стандартных процессов проведение всесторонней оценки рисков может не требоваться. Обоснование принятого решения должно быть задокументировано.

5.2.2 Идентификация рисков микробной контаминации

См. ИСО 13408-1:2008, 5.2.2.

5.2.3 Оценка рисков контаминации

См. ИСО 13408-1:2008, 5.2.3.

5.2.4 Мониторинг и выявление контаминации

См. ИСО 13408-1:2008, 5.2.4.

5.2.5 Предупреждение контаминации

См. ИСО 13408-1:2008, 5.2.5.

Дополнительно применяют следующие требования в отношении управления рисками.

5.2.6 Использование оценки рисков при разработке и предварительной квалификации (валидации) асептического процесса до начала промышленного производства

5.2.6.1 Должен быть определен приемлемый уровень риска контаминации. Оценка риска должна проводиться во время разработки асептического процесса. Для каждого этапа асептического процесса должны быть определены способы контроля риска с целью предупреждения микробной контаминации.

5.2.6.2 Оценку риска контаминации проводят количественными методами и предусматривают верификацию эффективности процедур по снижению рисков. Для этого могут быть использованы микробиологический мониторинг продукта, персонала и производственной среды, а также мониторинг частиц.

Примечание — Допускается также применять количественное моделирование рисков.

5.2.6.3 Результаты оценки рисков используют при разработке протоколов валидации процесса.

5.2.6.4 Управление рисками должно проводиться итерационно. По мере разработки и внесения изменений асептического процесса необходимо актуализировать оценку рисков.

5.2.7 Использование оценки рисков при валидации промышленного асептического процесса

Для разработки валидационного протокола промышленного асептического процесса должна использоваться оценка рисков. Оценка рисков должна определять, какие действия должны быть предприняты для имитации процесса и их обоснованность.

Примечание — В приложении А приведен пример практического применения управления рисками для имитации процесса производства комбинации «лекарственное средство/медицинское изделие».

6 Производственная среда

См. ИСО 13408-1:2008, раздел 6.

7 Оборудование

См. ИСО 13408-1:2008, раздел 7.

8 Персонал

См. ИСО 13408-1:2008, раздел 8.

9 Производство продукции

См. ИСО 13408-1:2008, раздел 9.

10 Валидация процесса

10.1 Общие положения

См. ИСО 13408-1:2008, 10.1.

10.2 Выбор среды и обеспечение роста микроорганизмов

См. ИСО 13408-1:2008, 10.2.

10.3 Имитация процесса

См. ИСО 13408-1:2008, 10.3.1, также применяют дополнительные требования.

a) Общие положения

Подходы к имитации процесса производства для конкретного медицинского изделия или комбинированной медицинской продукции основываются на глубоком знании всего асептического процесса, включая отдельные этапы процесса и любые вмешательства (манипуляции, действия, осуществляемые персоналом в асептической зоне), а также на использовании при необходимости методов и инструментов управления рисками (см. 5.2.6 и 5.2.7). Подход к имитации процесса должен быть включен в анализ разработки продукта/процесса при постановке на производство.

b) Разработка стратегии валидации процесса

1) Для процессов, которые не могут быть валидированы с использованием обычного способа имитации процесса согласно ИСО 13408-1, должен быть разработан план имитации процесса.

Примечание — См. рисунок 1, как пример разработки валидации с имитацией процесса.

2) Если подход к валидации процесса, указанный в ИСО 13408-1, неприменим с практической точки зрения, то должно быть документированное обоснование с указанием допущений, которые были сделаны во время разработки продукта и процесса в отношении:

- использования стерильной жидкой питательной среды как заместителя продукта при имитации процесса, или
- прямого контакта с питательной средой в конце процесса, т. е. в стерильной упаковке до окончательной укупорки.

3) В стратегию валидации процесса должно быть включено определение всего асептического процесса. Если асептический процесс подразделяется на этапы с целью валидации процесса, то имитации процесса на каждом этапе в целом должны охватить весь асептический процесс.

4) Оценка рисков должна быть частью жизненного цикла асептического процесса и должна использоваться для определения стратегии валидации процесса в рамках жизненного цикла продукта/процесса.

5) Должны быть выбраны способы имитации процесса и задокументированы в стратегии валидации всего процесса.

c) Валидация процесса в рамках жизненного цикла продукта

1) Первоначальный план валидации асептического процесса должен быть определен при разработке, и первая валидация должна быть проведена до производства продукта, предназначенного для клинических исследований первой фазы (первого применения у людей) для подтверждения приемлемых асептических условий его производства.

2) При масштабировании и оптимизации асептического процесса для производства продукта для поздних стадий клинических исследований валидационный план должен учитывать соответствующие изменения асептического процесса.

Примечание — Асептический процесс, используемый при производстве продукта для ранних фаз клинических исследований, часто лабораторного масштаба и/или не оптимизирован и требует последующего масштабирования для промышленного производства.

3) При промышленном производстве имитация процесса разрабатывается и проводится как часть работ по валидации процесса.

4) Любые изменения асептического процесса, которые могут создавать дополнительные риски, должны сопровождаться дополнительной оценкой и управлением рисками и пересмотром стратегии валидации процесса. Они должны включать повторную оценку рисков процесса.

d) Отбор проб для микробиологических испытаний

1) Продукт

Во всех возможных случаях следует проводить микробиологические испытания на наличие посторонней контаминации производимого продукта. Отбор образца для испытания может быть проведен разными способами. См. приложение В для дополнительной информации.

Если дизайн производимого продукта или процесса не позволяет провести эти испытания, то до принятия решения об использовании имитационного продукта следует оценить возможность изменения этого дизайна, чтобы проведение испытания стало возможным.

2) Имитационный продукт

Имитационный продукт может быть использован вместо производимого продукта только в том случае, если условия для его обработки в асептическом процессе эквиваленты или сложнее, чем для производимого продукта. Необходимо документированное обоснование причин выбора использования имитационного продукта и проводимых испытаний.

Также имитационный продукт может быть использован для микробиологических испытаний в том случае, если характеристики производимого продукта не позволяют провести испытания. Например:

- слишком большая или неправильная форма (например, осмотический насос);
- наличие антимикробных свойств (например, стент с покрытием антибиотиками);
- очень ограниченное количество уникального продукта (например, аутологичные хондроциты);
- наличие физических факторов, мешающих проведению испытания (например, продукт распадается в питательной среде с образованием частиц, которое можно спутать с ростом микроорганизмов).

Выбираемый имитационный продукт должен в максимально возможной степени отражать производимый продукт. Обработка имитационного продукта должна включать все этапы асептического производственного процесса и все соответствующие вмешательства. Дополнительные рекомендации приведены в приложении В.

e) Методики, применяемые при валидации процесса

При проведении микробиологических испытаний на постороннюю контаминацию всегда присутствует риск контаминации вследствие вмешательства со стороны персонала. При разработке протокола валидации следует учитывать чувствительность метода и количество вмешательств или манипуляций при испытании. Оценка риска, проводимая при разработке протоколов валидации процесса (5.2.6.3), должна также включать оценку рисков внесения контаминации при проведении микробиологического испытания и действий по снижению вероятности возникновения посторонней контаминации.

Методика испытания должна быть разработана или выбрана с учетом испытуемого продукта (производимого или имитационного). Разработка методики испытания должна включать рассмотрение подходящих условий проведения испытания (см. приложение С). Методика испытания должна быть валидирована.

Также см. ИСО 13408-1:2008, 10.3.2—10.3.6.

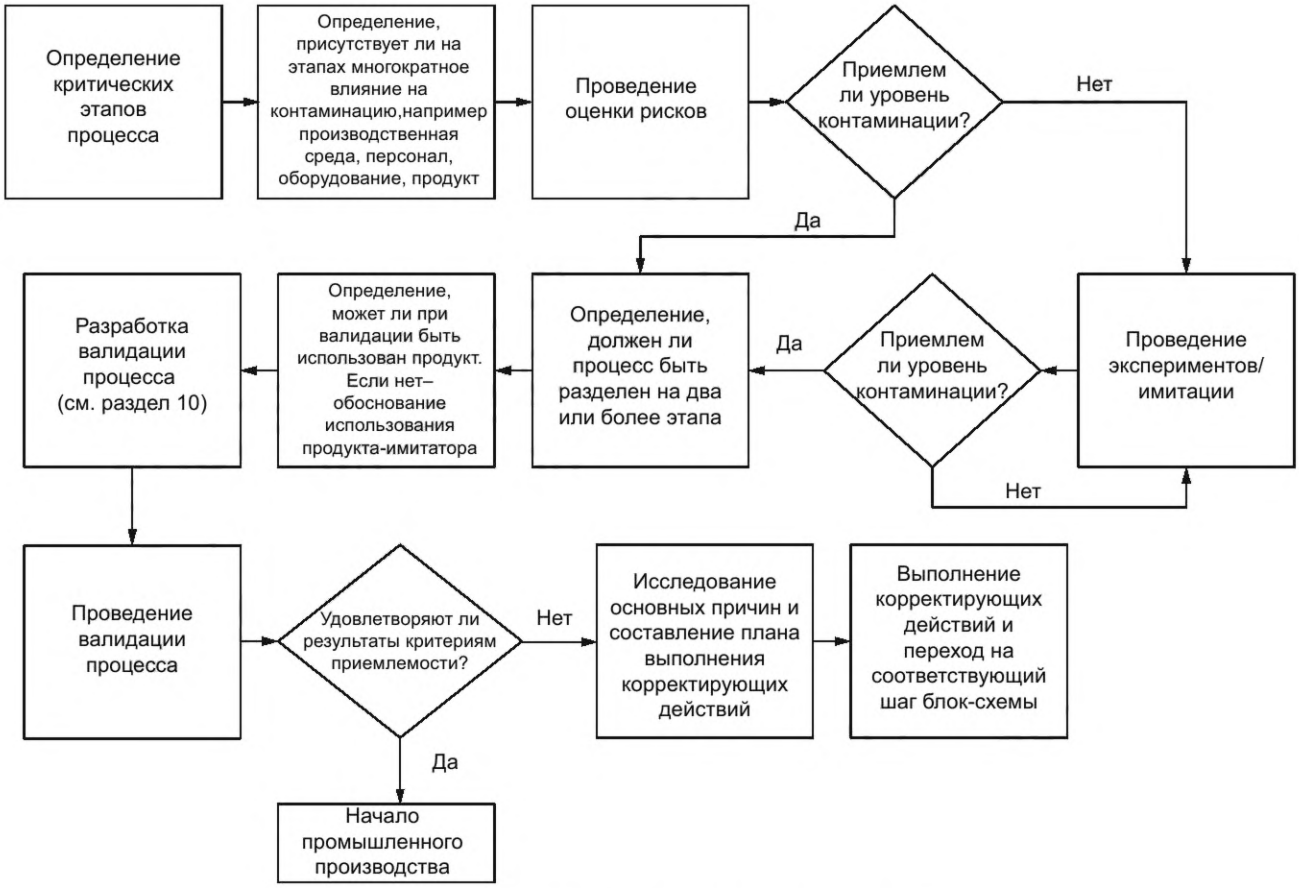


Рисунок 1 — Блок-схема оценки риска для процесса

10.4 Инкубация и контроль единиц продукции при валидации процесса

См. ИСО 13408-1:2008, 10.4.

10.5 Перспективная валидация процесса (квалификация эксплуатации)

10.5.1 Общие положения

См. ИСО 13408-1:2008, 10.5.1.

10.5.2 Количество единиц продукции для имитации

См. ИСО 13408-1:2008, 10.5.2.1, также применяют следующие требования:

a) при производстве серии объемом менее 5000 единиц продукции число единиц для имитации процесса должно быть равно максимальному объему выпускаемой серии или более;

b) все единицы продукции, произведенные в ходе имитации процесса, должны пройти испытание на стерильность (наличие посторонних микроорганизмов) (см. также ИСО 13408-1:2008, 10.4.2);

c) если имитация процесса проводится поэтапно, то количество испытуемых образцов на каждом этапе должно быть обосновано. Необходимо провести по крайней мере три последовательных успешных имитации для каждого отдельного этапа. Все произведенные единицы продукции на каждом этапе должны пройти испытание на стерильность (наличие посторонних микроорганизмов).

Также см. ИСО 13408-1:2008, 10.5.2.2.

10.5.3 Критерии приемлемости

См. ИСО 13408-1:2008, 10.5.3.1.

См. ИСО 13408-1:2008, 10.5.3.2, также применяют следующие требования.

Если валидация асептического процесса проводится поэтапно, то для успешной валидации на каждом этапе должны отсутствовать контаминированные образцы. Если при валидации одного из этапов процесса получены неудовлетворительные результаты, должно быть проведено задокументированное расследование и определена основная причина несоответствия. Если удалось определить ос-

новную причину, то корректирующие действия должны быть предприняты до проведения повторной валидации. Если не удалось установить основную причину, необходимо провести оценку процесса и подходов к его валидации и внести изменения. После корректирующих действий необходимо провести три последовательных успешных имитационных испытания данного этапа; при отсутствии контаминированных образцов этап будет считаться валидированным.

10.6 Повторная валидация

10.6.1 Требования к периодичности

Следуют положениям ИСО 13408-1:2008, 10.6.1.

10.6.2 Количество единиц продукции для имитации

См. ИСО 13408-1:2008, 10.6.2, также применяют следующие требования.

При производстве серии объемом менее 5000 единиц продукции число единиц для имитации процесса должно быть равно максимальному объему выпускаемой серии или более.

10.6.3 Критерии приемлемости

См. ИСО 13408-1:2008, 10.6.3.

10.7 Повторное проведение перспективной валидации (квалификации эксплуатации)

См. ИСО 13408-1:2008, 10.7.

10.8 Документирование валидации процесса

См. ИСО 13408-1:2008, 10.8.

10.9 Утилизация произведенной при валидации продукции

См. ИСО 13408-1:2008, 10.9.

11 Испытания на стерильность

Для продуктов, для которых не могут быть проведены испытания в соответствии с методами, приведенными в Европейской, Американской и Японской Фармакопеях*, должен быть установлен и утвержден альтернативный метод испытаний. Для дополнительных рекомендаций см. приложение В.

11.1 Общие положения

См. ИСО 13408-1:2008, также применяют следующие требования.

Если подтверждено, что продукт, содержащий жизнеспособные клетки, влияет на результаты микробиологического испытания, то должен быть разработан подходящий альтернативный метод испытания готового продукта. Необходимо продемонстрировать эквивалентность разработанного альтернативного метода испытания основному фармакопейному методу в части его чувствительности и способности определять более широкий диапазон микроорганизмов.

Примечание — К альтернативным методам относят быстрые микробиологические методы и методы испытания, не основанные на культивировании. См. примеры в Европейской [10], Японской [11] и Американской [12] фармакопеях*.

11.2 Оценка неудовлетворительных результатов испытания на стерильность

См. ИСО 13408-1:2008, 11.2.

---

* *В Российской Федерации действуют Государственная Фармакопея (издание XV) и Фармакопея ЕАЭС, утвержденная Решением Коллегии ЕЭК от 11 августа 2020 г. № 100.*

Приложение А
(справочное)

Оценка рисков для асептического производства. Метод управления рисками для качества

А.1 Общие положения

В настоящем приложении приведены практические рекомендации к требованиям, установленным в настоящем стандарте. Анализ видов и последствий отказов (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA) был выбран в качестве основного метода, так как он является одним из методов, которые применимы для оценки рисков и принятия решений при асептическом производстве.

В данном приложении приведен пример, иллюстрирующий концепции, описанные в стандарте, с использованием FMEA-анализа [с ранжированием приоритетного числа рисков (risk priority number, RPN, ПЧР)]. Данный пример является гипотетическим. Ранжирование рисков и расчет ПЧР приведены только в качестве примера. Для дополнительной информации см. ИСО 14971.

А.2 Исходные данные

В приведенном примере рассмотрено стандартное асептическое производство медицинского изделия с покрытием антибиотиком, которое затем помещают в первичную упаковку. Исходный процесс производства продукта для клинических исследований включал ручные операции, что приводило к большому количеству вмешательств в «чистой зоне» (см. рисунок А.1). Чем больше число вмешательств, тем выше риск потенциальной контаминации.

При масштабировании асептического процесса для промышленного производства был проведен повторный анализ методом FMEA для проверки эффективности мер по снижению риска до приемлемого уровня (см. рисунок А.2 и таблицу А.1).

А.3 Определение приоритетного числа риска

Для оценки риска контаминации был использован полуколичественный подход с использованием ранжирования тяжести, вероятности возникновения и сложности обнаружения по числовой шкале от 1 до 10. ПЧР рассчитывается умножением значений тяжести, вероятности возникновения и сложности обнаружения. Нежелательным событием является контаминация продукта.

В данном примере тяжесть оценивается как значение, равное 10. Вероятность возникновения в зависимости от вмешательств сложно определить количественно. Тем не менее, для примера были приняты определенные значения вероятности возникновения (1 — низкая вероятность и 10 — самая высокая вероятность контаминации). Для данного примера достаточно трудно выявить микробную контаминацию. Сложность обнаружения принимается как 8 из 10 (предполагается, что мониторинг производственной среды и микробиологическое испытание продукта обеспечат некоторую степень обнаружения).

А.4 Оценка риска

Исходная оценка показывает, что использование преимущественно ручных процессов покрытия и упаковки, требующих активного вмешательства человека, приводит к высокому риску контаминации (см. рисунок А.1).

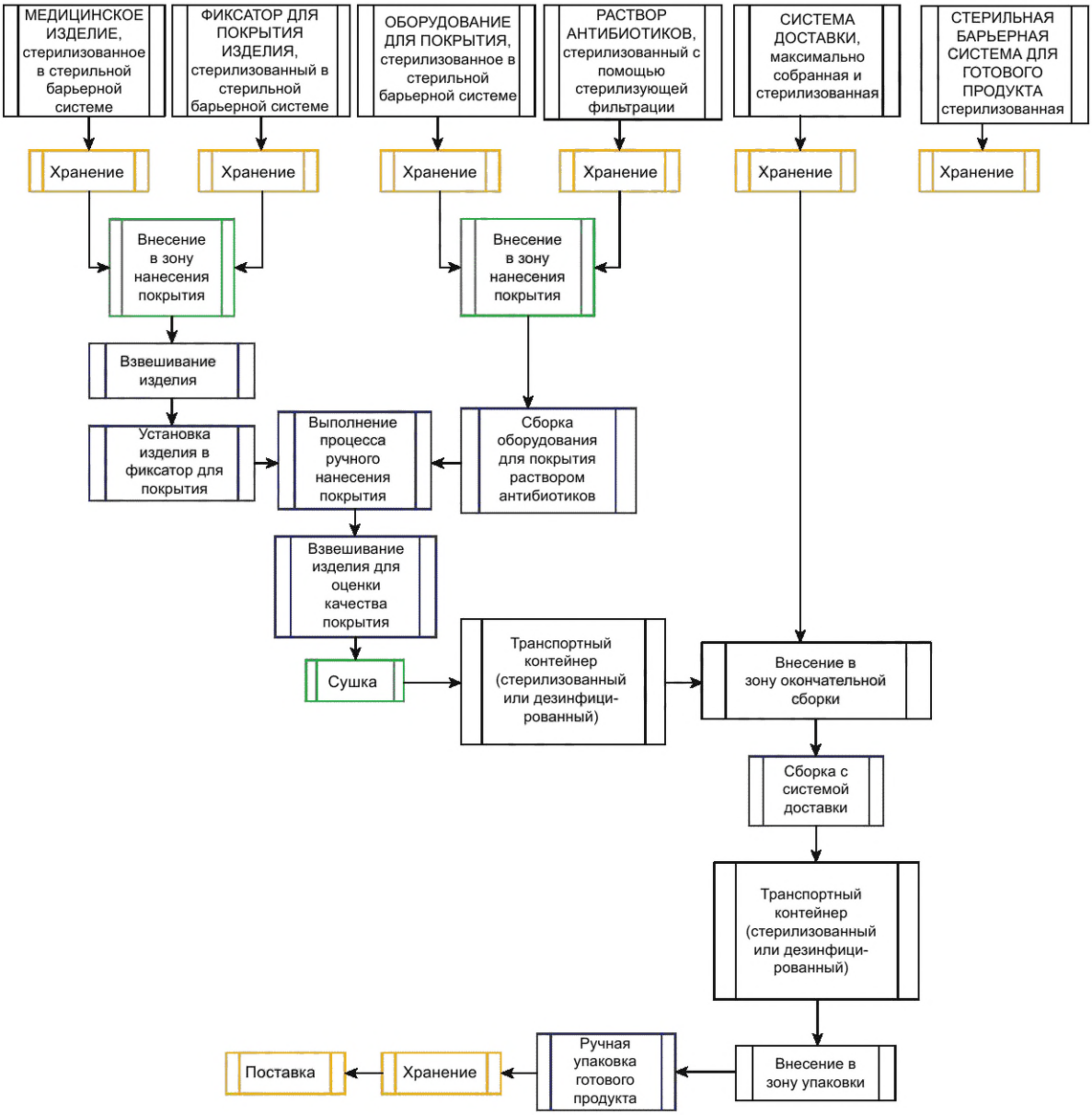
А.5 Приемлемость риска

Для данного примера в качестве целевого значения приемлемого риска было установлено значение ПЧР, равное 100. Значение ПЧР более 100 должно требовать проведения мероприятий по снижению риска до уровня ПЧР до 100 или ниже либо исключения источников риска. Приемлемое значение периодически пересматривается для дальнейшего снижения рисков микробной контаминации в асептическом процессе.

А.6 Снижение риска

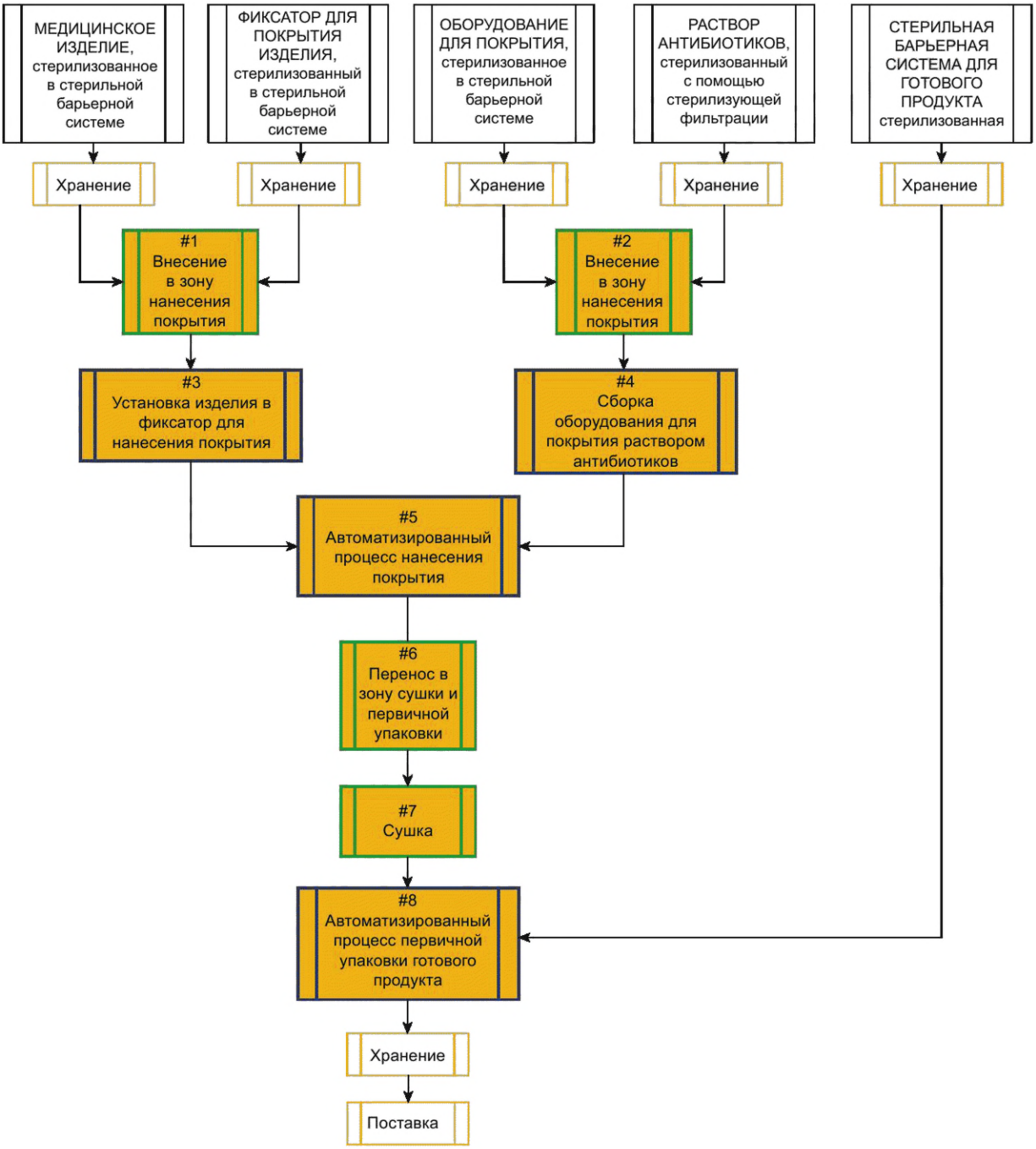
Были определены возможные способы снижения (устранения) риска. Они включают автоматизацию процесса нанесения покрытия, перенос процессов сушки и первичной упаковки в барьерную систему с ограниченным доступом (restricted access barrier system, RABS) и т. д.

Примечание — Существует множество способов предупреждать микробную контаминацию. Указанные выше способы выбраны для простоты иллюстрации подхода.



▭ — рамка обозначает взаимодействие человека и производственной среды с продуктом/компонентом, которое может негативно повлиять на продукт; ▭ — рамка обозначает взаимодействие только производственной среды с продуктом/компонентом, которое может негативно повлиять на продукт; ▭ — рамка обозначает этапы, для которых вероятность негативного влияния на продукт мала или отсутствует

Рисунок А.1 — Блок-схема исходного процесса



— рамка обозначает этапы, которые были оценены методом FMEA; — рамка обозначает взаимодействие человека и производственной среды с продуктом/компонентом, которое может негативно повлиять на продукт; — рамка обозначает взаимодействие только производственной среды с продуктом/компонентом, которое может негативно повлиять на продукт; — рамка обозначает этапы, для которых вероятность негативного влияния на продукт мала или отсутствует

Рисунок А.2 — Блок-схема процесса после оптимизации при масштабировании

Таблица А.1 — Рабочая таблица. Анализ видов и последствий отказов

Этап процесса (исходный процесс)	Режим отказа	Тяжесть отказа (SEV)	Возможная причина (причины)/ механизм отказа	Частота возникновения (OCC)	Текущий контроль процесса (оптимизированный процесс)	Выявляемость (DET)	RPN	Рекомендованные действия	Ответственность и дата завершения	Результаты действий и проверка результативности	SEV	OCC	DET	RPN
Этапы процесса из блок-схемы для исходного (ручного) процесса (см. рисунок А.1)	Какие потенциальные отказы, приводящие к несоответствию требованиям к процессу и/или к параметрам устройства, возможны?	Насколько тяжелые последствия для потребителя?	Как может возникнуть отказ? Следует описать с указанием того, что может быть скорректировано или проконтролировано. Следует быть предметным. Следует идентифицировать причины, которые непосредственно влияют на возникновение отказа, т. е. истинные основные причины	Как часто появляется причина или возникновение отказа (FM)?	Какие в настоящее время существуют режимы контроля и процедуры (проверка и испытание), которые либо предупреждают возникновение отказа, либо выявляют, что должен произойти отказ? Следует указать номер стандартной операционной процедуры (СОП)	Насколько легко можно выявить причину или FM?	SEV × OCC × DET	Какие действия предпринимаются по снижению частоты возникновения или улучшению выявления или по идентификации истинных основных причин, если они неизвестны? Действия должны предприниматься только при высоком RPN или быть легко реализуемыми	Кто несет ответственность за рекомендуемые действия?	Перечень выполненных действий, которые включают в повторно вычисляемое RPN. Включая дату внесения всех изменений	Какая новая тяжесть последствий?	Каковы новые возможности процесса?	Улучшились ли пределы обнаружения?	Повторный расчет RPN после выполнения действий
Перенос материалов в зону асептического процесса	Контаминированный продукт	10	Контаминация оператором или поверхности	1		10	100	Класс чистоты А производственной среды, тройное обертывание инструментов, обучение персонала						

Продолжение таблицы А.1

Этап процесса (исходный процесс)	Режим отказа	Тяжесть отказа (SEV)	Возможная причина (причины)/ механизм отказа	Частота возникновения (OCC)	Текущий контроль процесса (оптимизированный процесс)	Выявляемость (DET)	RPN	Рекомендованные действия	Ответственность и дата завершения	Результаты действий и проверка результативности	SEV	OCC	DET	RPN
Перенос единичного медицинского изделия с поддона на отдельно выделенный фиксатор (10)	Контаминированный продукт	10	Оператор загрязняет одно или более медицинских изделий во время переноса с подноса	1		10	100	Класс чистоты А производственной среды и использование стерильных щипцов и держателей поддона для его удаления; обучение персонала, данные микробиологического мониторинга показывают отсутствие контаминации поверхности поддона или изделий						
			Оператор контаминирует одно или более медицинских изделий во время переноса 10 изделий с поддона на фиксатор	5	Обучение персонала и установка фиксаторов в боксе с однонаправленным потоком воздуха		500	Класс чистоты А производственной среды и использование стерильных щипцов для переноса изделий; обучение персонала		Проведение имитации процедуры с проведением микробиологических исследований для подтверждения асептических условий процедуры; обучение всех операторов	10	1	10	100

Продолжение таблицы А.1

Этап процесса (исходный процесс)	Режим отказа	Тяжесть отказа (SEV)	Возможная причина (причины)/ механизм отказа	Частота возникновения (OCC)	Текущий контроль процесса (оптимизированный процесс)	Выявляемость (DET)	RPN	Рекомендованные действия	Ответственность и дата завершения	Результаты действий и проверка результативности	SEV	OCC	DET	RPN
Сборка оборудования для покрытия и крепление емкости с раствором антибиотиков	Контаминированный продукт	10	Оператор контаминирует критические поверхности в зоне нанесения покрытия	3	Обучение персонала и установка фиксаторов в боксе с однонаправленным потоком воздуха	10	300	Класс чистоты А производственной среды и использование стерильных инструментов и перчаток; обучение персонала		Проведение имитации процедуры с проведением микробиологических исследований для подтверждения асептических условий процедуры; обучение всех операторов	10	1	10	100
			Оператор контаминирует критические поверхности стерильного оборудования	7	Обучение персонала и расположение фиксаторов в боксе с однонаправленным потоком воздуха		700							
Нанесение покрытия на каждое медицинское изделие на месте (автоматизированный процесс, использующий распылитель и поворотный поддон)			Контаминация производственной среды	1			100	Класс чистоты А производственной среды; автоматизированный процесс						0

Продолжение таблицы А.1

Этап процесса (исходный процесс)	Режим отказа	Тяжесть отказа (SEV)	Возможная причина (причины)/ механизм отказа	Частота возникновения (OCC)	Текущий контроль процесса (оптимизированный процесс)	Выявляемость (DET)	RPN	Рекомендованные действия	Ответственность и дата завершения	Результаты действий и проверка результативности	SEV	OCC	DET	RPN
Перенос изделий в прилегающую зону сушки/первичной упаковки, расположенную в RABS, с использованием траспортера	Контаминированный продукт	10	Оператор контаминирует продукт	1		10	100	Перенос в производственную среду класса чистоты А, использование транспортера, встроенного в систему RABS						0
Воздушная сушка в течение 30 мин (в RABS)			Контаминация среды					Система RABS						
Удаление медицинского изделия с поддона при помощи механического устройства и вложение в стерильную первичную								Система RABS; автоматический контроль						

Окончание таблицы А.1

Этап процесса (исходный процесс)	Режим отказа	Тяжесть отказа (SEV)	Возможная причина (причины)/ механизм отказа	Частота возникновения (OCC)	Текущий контроль процесса (оптимизированный процесс)	Выявляемость (DET)	RPN	Рекомендованные действия	Ответственность и дата завершения	Результаты действий и проверка результативности	SEV	OCC	DET	RPN
упаковку и дальнейшее запаивание (в RABS)														
							0							0
Общее значение для приоритетного числа риска =							100—700			«Повторное» значение для приоритетного числа риска =				100

Оценка рисков, связанных с исходным асептическим процессом (рисунок А.1) и оптимизированным при масштабировании процессом (рисунок А.2), приведена в таблице А.1. Влияние каждого изменения в оптимизированном процессе было оценено с помощью микробиологического мониторинга и испытаний на стерильность, что обеспечило достижение приемлемого уровня ПЧР, равного 100 или менее.

А.7 Проверка приемлемости общего остаточного риска

Протокол эксперимента с имитацией процесса включал все факторы риска контаминации (потенциальные причины отказа), описанные в таблице FMEA для процесса (таблица А.1) и всего асептического процесса с целью проверки приемлемости общего остаточного риска (отсутствие контаминированных единиц продукции).

А.8 Критические параметры процесса

Ниже приведены критические параметры процесса для данного примера комбинации «медицинское изделие/лекарственное средство».

a) Процесс производства способен асептически производить максимум 300 единиц готовой продукции (30 поддонов по 10 изделий и раствор антибиотика в количестве, достаточном для покрытия 300 единиц, согласно спецификации). Общая продолжительность процесса составляет от 3 до 4 ч (одна смена).

b) Мониторинг производственной среды, проводимый во время эксперимента с имитацией процесса, частично основан на анализе методом FMEA, т. е. все области с высоким риском непрерывно мониторируются в ходе асептического процесса. Операторы, участвующие в асептическом процессе, проводят мониторинг производственной среды и персонала.

c) В зону асептического процесса (aseptic processing area, APA) одновременно допускается максимум четыре оператора, участвующих в асептическом процессе (обычно в этой зоне находится два оператора). Один оператор выполняет этапы 1—5, предусмотренные асептическим процессом, а второй оператор выполняет этапы 6—8 (согласно рисунку А.2). Все четыре оператора допущены к проведению всех манипуляций асептического процесса.

А.9 Имитация процесса

А.9.1 Имитация исходного асептического процесса, выполняемого вручную

А.9.1.1 Максимальный объем продукции, производимой при исходном процессе производства для клинических исследований, составлял 20 единиц. Следовательно, имитация исходного процесса включала обработку 20 единиц имитационного продукта (забракованная продукция и плацебо, имитирующее раствор антибиотика). Эти единицы подвергались микробиологическим испытаниям на наличие микробной контаминации методом прямого погружения в питательную среду.

Примечание — Плацебо, имитирующее раствор антибиотика, использовано в качестве имитационного продукта для того, чтобы конечный продукт мог быть подвергнут микробиологическому испытанию непосредственно методом прямого погружения в питательную среду без снятия антимикробного действия антибиотика (см. также В.2.3).

А.9.1.2 При имитации был воспроизведен каждый этап процесса и соответствующие вмешательства. В приведенном примере имитация процесса включала все вмешательства в процесс, определенные при помощи FMEA.

А.9.2 Имитация оптимизированного при масштабировании асептического процесса

А.9.2.1 Имитация процесса состояла из трех последовательных обработок 300 единиц имитационного продукта (забракованная продукция и плацебо, имитирующее раствор антибиотика). При имитации был воспроизведен каждый этап процесса и соответствующие вмешательства. В приведенном примере имитация процесса включала:

a) четырех операторов, участвующих в асептическом процессе в APA;

b) одну смену персонала в середине процесса;

c) 4-часовой процесс;

d) все вмешательства в процесс, определенные при помощи FMEA.

А.9.2.2 Микробиологические испытания на наличие микробной контаминации проводились методом прямого погружения в питательную среду.

А.10 Критерии приемлемости

Имитацию процесса считали успешной, если в результате микробиологического испытания не выявлено контаминированных единиц продукции.

Приложение В
(справочное)

Отбор образцов для микробиологического испытания на наличие микробной контаминации

В.1 Производимый продукт

Отбор образцов для испытания производимого продукта может проводиться разными способами.

a) Целый продукт: целый продукт подвергают микробиологическому испытанию на наличие микробной контаминации.

b) Часть или элемент продукта (часть образца): если продукт слишком большой или имеет сложную форму, он может быть измельчен на части или разобран на элементы для целей испытания.

c) Система доставки жидкости: если предусмотрено, что микробная контаминация отсутствует только в системе доставки жидкости, то допустимо проведение испытания только этой системы.

d) Внешняя поверхность: для герметично упакованных продуктов, таких как медицинские изделия, наружная поверхность которых должна быть стерильна, проводят испытания только внешней поверхности.

В.2 Имитационный продукт

В.2.1 Примерами имитационного продукта могут быть:

a) продукт, который имеет размер и материал, схожие с размером и материалом производимого продукта;

b) компонент или комбинация компонентов производимого продукта.

В.2.2 Если продукт имеет слишком большой размер или сложную форму, которые препятствуют проведению испытания, то он может быть измельчен на части или разобран. Если процесс измельчения или разборки производимого продукта обладает неприемлемым риском контаминации, то рассматривают возможность использования имитационного продукта. Альтернативно, возможна имитация асептического процесса с использованием имитационного продукта без полного соединения или скрепления частей вместе, что позволит исследовать несобранный продукт без дополнительных манипуляций.

В.2.3 Для продуктов, обладающих антимикробным действием, определяют, возможно ли его устранение (например, нейтрализовать, увеличить соотношение продукта и среды, провести фильтрацию). Если антимикробное действие устранить невозможно, рассматривают возможность использования имитационного продукта, который не обладает антимикробным действием (например, плацебо или инертный материал).

В.2.4 Для продуктов, мешающих микробиологическому испытанию, определяют, может ли методика испытания быть разработана таким образом, чтобы исключить это мешающее воздействие. Например, если состав продукта приводит к помутнению питательной среды, то может быть проведен пересев (см. фармакопею или ИСО 11737-2 на предмет рекомендаций).

В.2.5 Для продуктов, которые содержат живые клетки, которые могут мешать микробиологическим испытаниям, проводят определение возможности роста живых клеток в питательной среде. Если рост живых клеток приводит к помутнению питательной среды, которое можно спутать с микробной контаминацией, то следует использовать имитационный продукт, не содержащий живых клеток. Примеры имитационного продукта включают нежизнеспособные клетки или ткани, или другие объекты, которые подвергаются обработке так же, как и продукт, содержащий живые клетки.

Приложение С
(справочное)

Микробиологические испытания при имитации процесса

С.1 Рассмотрение подходов к проведению испытания

С.1.1 Риск контаминации, связанный с вмешательством человека, существует для всех испытаний на микробную контаминацию. Выбор метода испытания должен учитывать как чувствительность испытания, так и число вмешательств или манипуляций, необходимых для проведения испытания. Если возможно, должно быть выбрано наиболее чувствительное испытание с наименьшим количеством манипуляций.

С.1.2 Оценка рисков микробной контаминации во время испытания используется для оценки имитации процесса. Поскольку вмешательство человека является основным источником контаминации во время манипуляций в ходе испытания, по возможности следует проводить испытания в изоляторе или барьерной системе с ограниченным доступом (restricted access barrier system, RABS). Если использование изолятора или другой рекомендуемой барьерной системы невозможно, испытания должны проводиться в таких же условиях, как и при производстве продукта. Источники микробной контаминации в ходе испытания включают:

a) ненадлежащую очистку и удаление контаминантов из производственной среды, с рабочих поверхностей и материалов, вносимых в зону испытания;

b) ненадлежащую стерилизацию испытательного оборудования, питательной среды и инструментов для испытания;

c) ненадлежащим образом одетый персонал и отсутствие перчаток;

d) плохо обученный персонал, проводящий испытания;

e) контаминация, возникающая во время подготовки образцов к транспортированию в зону испытания, связанная с транспортным контейнером или упаковкой;

f) контаминация, возникшая при открытии транспортной упаковки или контейнера вследствие образования частиц;

g) контаминация на контейнерах с питательной средой;

h) ненадлежащая асептическая техника работ при переносе, измельчении или разборке образца или отборе образцов с поверхности;

i) ненадлежащая асептическая техника работ по соединениям при проведении испытания путем ополаскивания (промывания) или инкубацией *in situ*.

С.1.3 Интервал времени между отбором образцов и проведением испытаний должен быть по возможности максимально коротким.

С.1.4 Если производимый или имитационный продукт вызывает помутнение питательной среды, то следует использовать метод, способный отличать данное помутнение от помутнения, вызванного ростом микроорганизмов. См. ИСО 11737-2* на предмет рекомендаций по подтверждению роста микроорганизмов в испытаниях на микробную контаминацию.

С.1.5 После определения образца и выбора метода испытания методика должна быть валидирована для подтверждения того, что она обеспечивает выявление малого количества микроорганизмов в присутствии испытуемого продукта. См. ИСО 11737-2 и фармакопеи на предмет рекомендаций по проверке пригодности аналитической методики для выявления микроорганизмов в присутствии испытуемого продукта.

С.2 Методы испытания

С.2.1 Прямой контакт питательной среды с продуктом

С.2.1.1 Общие положения

Погружение производимого или имитационного продукта в питательную среду является предпочтительным методом испытания. Данный метод обеспечивает полный контакт среды с поверхностью продукта, а также учитывает риски контаминации для всех этапов процесса и вмешательств, выполняемых при производстве продукта.

С.2.1.2 Метод прямого погружения

Если производимый или имитационный продукт может быть помещен в емкость со стерильной жидкой питательной средой, то продукт должен быть полностью погружен и инкубироваться в данной среде. Для гарантии полного погружения всей поверхности в питательную среду на протяжении всего периода инкубации могут потребоваться манипуляции по подготовке образца, например измельчение или разбор продукта на части. Если размер или конфигурация продукта такие, что он не может быть погружен в стерильную жидкую среду для роста, то для испытания продукт может быть измельчен или разобран на части. Если продукт состоит из нескольких компонентов, может быть возможно моделировать асептический процесс без реального соединения частей компонентов. Это может снизить риск случайной контаминации во время испытания.

---

* *В Российской Федерации действуют Государственная Фармакопея (издание XV) и Фармакопея ЕАЭС, утвержденная Решением Коллегии ЕЭК от 11 августа 2020 г. № 100.*

С.2.1.3 Прямой контакт питательной среды *in situ* с поверхностями продукта, контактирующими с пациентом

Если продукт заявлен как «стерильна только система доставки жидкости», то в систему может быть добавлена жидкая питательная среда и проведена инкубация *in situ*. При данном методе продукт и среда находятся в непосредственном контакте, при этом продукт выступает в качестве контейнера с питательной средой.

Примером *in situ* испытаний может быть добавление стерильной жидкой питательной среды в продукт, например мешок для клеточных культур с последующим запаиванием мешка и его инкубацией. После инкубации питательная среда исследуется на наличие роста микроорганизмов. Если контейнер непрозрачный, то для исследования необходимо перенести данную питательную среду во второй стерильный прозрачный контейнер.

С.2.2 Методы вымывания/извлечения

Для тех продуктов или частей, для которых неприменимы испытания прямым погружением или *in situ*, следует использовать метод вымывания/извлечения.

Промывание или ополаскивание: если продукт может быть только промыт или ополоснут, промывные воды могут быть либо собраны в контейнер для инкубации, либо отфильтрованы с последующим погружением и инкубацией мембранного фильтра. В ИСО 11737-2* включено руководство по данным подходам. Следует оценить пригодность данного метода для удаления микроорганизмов с продукта и их восстановления.

Сравнение методов: должен быть выбран наиболее подходящий метод испытания и обоснование выбора должно быть документировано. Преимущества и ограничения каждого метода приведены в таблице С.1.

Таблица С.1 — Обзор методов испытания

Тип	Метод	Чувствительность	Преимущества	Ограничения
Прямой контакт со средой	Погружение в жидкую среду производимого или имитационного продукта	Высокая	Отличная чувствительность. Опубликован фармакопейный (признанный) валидированный метод. Регуляторная пригодность	Непригоден для больших продуктов. Наличие емкостей с питательной средой подходящего размера
	Работа со средой *in situ*	Высокая	Отличная чувствительность. Опубликован фармакопейный (признанный) валидированный метод. Регуляторная пригодность	Пригоден только для оценки стерильности систем для доставки жидкости. Может потребоваться создание специальных соединений и сборка комплектов. Для непрозрачных продуктов раннее выявление контаминированных испытуемых образцов может быть невозможным
Методы вымывания/извлечения	Промывание или ополаскивание	Разная	Отсутствуют ограничения на размер емкости с питательной средой. Может быть единственно возможным вариантом	Требует валидации степени восстановления. Ограничена вероятность удаления микроорганизмов со всей поверхности продукта. Если требует испытание на стерильность внутренней и внешней поверхностей, процедура испытания и валидация могут оказаться очень сложными. Требует обоснования для регуляторной пригодности

* *См. также описание метода в статье 2.1.6.1 «Стерильность» Фармакопеи ЕАЭС и ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность» Государственной Фармакопеи.*

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ISO 13408-1	IDT	ГОСТ Р ИСО 13408-1—2000 «Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования»

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

- IDT — идентичный стандарт.

Библиография

[1] ISO 11137-2, Sterilization of health care products — Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose

[2] ISO 11737-2, Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process

[3] ISO 13485, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes

[4] ISO 14644 (all parts), Cleanrooms and associated controlled environments

[5] ISO 14698 (all parts), Cleanrooms and associated controlled environments — Biocontamination control

[6] ISO 14971:2007, Medical devices — Application of risk management to medical devices

[7] Commission Directive 2004/23/EC, Standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells

[8] Commission Directive 2005/17/EC, Plant passports

[9] EU Good Manufacturing Practice Directive, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products

[10] European Pharmacopoeia

[11] US Pharmacopoeia

[12] JP Pharmacopoeia

[13] EMEA/CHMP/410869/2006, Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products

[14] Global Harmonization Task Force SG3/N15R8/2005, Implementation of risk management principles and activities within a Quality Management System

[15] Global Harmonization Task Force SG3/N99-10, Quality Management Systems — Process Validation Guidance

[16] ICH Guidance for Industry — Q9 Quality Risk Management, gost.e-ecolog.ru

[17] PDA Technical Report 22 (TR22), Process Simulation Testing for Aseptically Filled Products

[18] PDA Technical Report 44 (TR44), Quality Risk Management for Aseptic Processes

[19] PDA Technical Report 34 (TR34), Design and Validation of Isolator Systems for the Manufacturing and Testing of Health Care Products

[20] TIDSWELL, EDWARD C. and MCGARVEY, BERNARD, Quantitative risk modelling assists parenteral batch disposition. European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, 2007; 12(2):3—7

[21] TIDSWELL, EDWARD C. and MCGARVEY, BERNARD, Quantitative risk modelling in aseptic manufacture. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol. 60, No.5

УДК 637.132.4:715.478:658.513:006.354 ОКС 11.080.01

Ключевые слова: асептическое производство, комбинированная медицинская продукция, альтернативные процессы, валидация, анализ рисков

Редактор *Н.В. Таланова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *О.В. Лазарева*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 22.05.2025. Подписано в печать 28.05.2025. Формат 60×84⅛. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,12.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении в ФГБУ «Институт стандартизации»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru