ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 11137-1— 2008

Стерилизация медицинской продукции

РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Часть 1

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

ISO 111371-1:2006
Sterilization of health care products — Radiation — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
(IDT)

Издание официальное

БЗ 12—2008/491

Москва
Стандартинформ
2009

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

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

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Обществом с ограниченной ответственностью «Фармстер» (ООО «Фармстер») на основе собственного аутентичного перевода стандарта, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 383 «Стерилизация медицинской продукции»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 декабря 2008 г. № 573-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 11137-1:2006 «Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации» (ISO 11137-1:2006) «Sterilization of health care products — Radiation —Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices»).

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

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2009

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 . . . 2
3 Термины и определения . . . 2
4 Элементы системы управления качеством . . . 5
4.1 Документация . . . 5
4.2 Ответственность управления . . . 6
4.3 Реализация продукции . . . 6
4.4 Измерение, анализ и исправление. Управление несоответствующей продукцией . . . 6
5 Составление технических требований на стерилизующий агент . . . 6
5.1 Стерилизующий агент . . . 6
5.2 Микробоцидная эффективность . . . 6
5.3 Влияние материалов . . . 6
5.4 Вопросы охраны окружающей среды . . . 6
6 Составление технических требований на процесс и оборудование . . . 6
6.1 Процесс . . . 6
6.2 Оборудование . . . 7
7 Определение продукции . . . 8
8 Определение процесса . . . 8
8.1 Определение максимально допустимой дозы . . . 8
8.2 Определение стерилизующей дозы . . . 8
8.3 Установление максимально допустимой дозы и стерилизующей дозы . . . 9
8.4 Перенос значений максимально допустимой, проверочной и стерилизующей дозы с одного источника облучения на другой . . . 9
9 Валидация . . . 9
9.1 Аттестация установленного оборудования . . . 9
9.2 Аттестация действующего оборудования . . . 10
9.3 Аттестация эксплуатируемого оборудования . . . 10
9.4 Анализ и утверждение валидации . . . 11
10 Текущий контроль и управление . . . 11
11 Выпуск продукции после стерилизации . . . 12
12 Поддержание эффективности процесса . . . 12
12.1 Демонстрация сохранения эффективности . . . 12
12.2 Повторная калибровка . . . 14
12.3 Обслуживание оборудования . . . 14
12.4 Повторная аттестация оборудования . . . 14
12.5 Оценка изменений . . . 14
Приложение А (рекомендуемое) Руководство . . . 15
Приложение В (справочное) Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам . . . 25
Библиография . . . 25

Введение

Стерильное медицинское изделие — это изделие, свободное от жизнеспособных микроорганизмов. При поставках стерильных медицинских изделий международные стандарты, описывающие требования к валидации и текущему контролю процессов стерилизации, требуют, чтобы случайная микробиологическая контаминация медицинского изделия перед стерилизацией была минимизирована. Но даже в этом случае медицинские изделия, изготовленные в стандартных производственных условиях в соответствии с требованиями систем управления качеством (например, ИСО 13485), могут перед стерилизацией содержать микроорганизмы, пусть и в небольших количествах. Такие медицинские изделия являются нестерильными. Целью стерилизации является инактивация микробиологических загрязнений и, таким образом, перевод нестерильных медицинских изделий в стерильные.

Кинетика инактивации чистой культуры микроорганизмов физическими и/или химическими агентами, применяемыми для стерилизации медицинских изделий, в общем случае точнее всего описывается экспоненциальной зависимостью между количеством выживших микроорганизмов и степенью воздействия стерилизующего агента. Из этого неизбежно следует, что всегда существует некоторая вероятность того, что микроорганизм может выжить, независимо от степени примененного воздействия. Для определенной обработки вероятность выживших определяется исходным количеством и устойчивостью микроорганизмов и окружающими условиями, в которых организмы пребывают во время обработки. Следовательно, стерильность любого отдельного медицинского изделия, взятого из группы изделий, прошедших стерилизационную обработку, не может быть гарантирована, а стерильность обработанной группы выражается вероятностью наличия жизнеспособных микроорганизмов на медицинском изделии.

В настоящем стандарте содержатся требования, выполнение которых обеспечивает необходимую микробицидную активность процесса радиационной стерилизации, предназначенного для стерилизации медицинских изделий. Более того, соответствие требованиям обеспечивает надежность и воспроизводимость этой активности, так что можно с достаточной уверенностью предсказать низкий уровень вероятности сохранения жизнеспособных микроорганизмов в продукции после стерилизации. Количественные характеристики этой вероятности устанавливаются регламентирующими органами власти и в разных странах могут быть различными (например, ЕН 556-1 и АНСИ/ААМИ СТ67).

Общие требования системы управления качеством при проектировании и разработке, производстве, монтаже и обслуживании приведены в ИСО 9001, а частные требования системы управления качеством при производстве медицинских изделий приведены в ИСО 13485. Стандарты системы управления качеством признают, что эффективность некоторых процессов, применяемых в производстве, не может быть полностью доказана последующими инспекцией и испытанием продукции. Стерилизация является примером такого процесса. По этой причине процессы стерилизации перед применением подлежат валидации, их характеристики — текущему контролю, а оборудование — обслуживанию.

Надлежащим образом валидированный, точно контролируемый процесс стерилизации является не единственным фактором, влияющим на надежность того, что продукция является стерильной, и, в этом отношении, пригодна для предназначенного применения. Необходимо обратить внимание на ряд других вопросов, среди которых:

a) микробиологическое состояние входящего сырья и/или компонентов;
b) валидация и текущий контроль любой используемой методики очистки и дезинфекции;
c) контроль окружающей среды, в которой продукция производится, собирается и упаковывается;
d) контроль оборудования и процессов;
e) контроль персонала и его гигиены;
f) способ и материалы, в которые упаковывается продукция;
g) условия хранения продукции.

Настоящий стандарт содержит требования, обеспечивающие надлежащее выполнение действий, связанных с процессом радиационной стерилизации. Такие действия описаны в документированных программах работ, разработанных для демонстрации того, что на выходе радиационной обработки дозами, попадающими в заранее определенные пределы, будет постоянно получаться стерильная продукция.

Требования составляют обязательную часть настоящего стандарта, и соответствие им должно декларироваться. Руководство, приведенное в приложении А, не является обязательным и не имеет характера инструкции для аудиторов. Руководство содержит пояснения и методики, признанные приемлемыми для подтверждения соответствия требованиям. Можно применять и другие методики, помимо указанных в руководстве, если они эффективно подтверждают соответствие требованиям настоящего стандарта.

Разработка, валидация и текущий контроль процесса стерилизации включают в себя целый ряд отдельных, но взаимосвязанных действий, например калибровку, обслуживание, определение продукции, определение процесса, аттестацию установленного оборудования, аттестацию действующего оборудования и аттестацию эксплуатируемого оборудования. Хотя действия, требующиеся согласно настоящему стандарту, сгруппированы и представлены в определенном порядке, стандарт не требует, чтобы они выполнялись именно в таком порядке. Требуемые действия не обязательно должны выполняться последовательно, поскольку программы разработки и валидации могут быть повторяющимися. Возможно, что выполнение различных действий потребует привлечения ряда отдельных исполнителей и/или организаций, каждый из которых отвечает за выполнение одного или нескольких действий. Настоящий стандарт не содержит перечня конкретных исполнителей или организаций для выполнения этих действий.

Серия стандартов ИСО 11137 под общим названием «Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация» состоит из следующих стандартов:

- Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских изделий.
- Часть 2. Установление стерилизующей дозы.
- Часть 3. Руководство по вопросам дозиметрии.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Стерилизация медицинской продукции

РАДИАЦИОННАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Часть 1

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

Sterilization of health care products. Radiation.
Part 1. Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

Дата введения — 2010—01—01

1 Область применения

1.1 Настоящий стандарт содержит требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса радиационной стерилизации медицинских изделий.

Примечание — Несмотря на то, что область применения настоящего стандарта ограничена медицинскими изделиями, содержащиеся требования и руководство могут быть применены и к другим видам продукции и оборудованию.

Настоящий стандарт охватывает радиационные процессы с облучателями на основе:

a) радионуклидов ^{60}Co или ^{137}Cs;

b) генератора пучка электронов;

c) рентгеновской установки.

1.2 Настоящий стандарт не содержит требований к разработке, валидации и текущему контролю процесса инактивации агентов, вызывающих спонгиформные энцефалопатии, такие как скрепи, губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота и болезнь Крейцфельда-Якоба. В отдельных странах разработаны особые рекомендации по обработке материалов, потенциально зараженных этими агентами.

Примечание — Например, ИСО 22442-1, ИСО 22442-2, ИСО 22442-3.

1.2.1 Настоящий стандарт не содержит требований для обозначения стерильных медицинских изделий.

Примечание — См. региональные или национальные требования по обозначению стерильных медицинских изделий. Например, ЕН 556-1, АНСИ/ААМИ СТ67.

1.2.2 Настоящий стандарт не уточняет систему управления качеством на всех стадиях производства медицинских изделий.

Примечание — Разработка полной системы управления качеством при производстве не является требованием настоящего стандарта, но в тексте в соответствующих местах приведены обязательные требования к тем элементам системы управления качеством, которые признаны минимально необходимыми для контроля процесса стерилизации (в частности, см. раздел 4). Обращаем внимание на стандарты систем управления качеством (см. ИСО 13485), которые контролируют все стадии производства медицинских изделий, в том числе процесс стерилизации. Региональные и национальные требования по медицинским изделиям могут устанавливать осуществление полной системы управления качеством и оценки этой системы третьей стороной.

1.2.3 Настоящий стандарт не требует обязательного применения биологических индикаторов для валидации или контроля радиационной стерилизации, а также не требует проведения фармакопейных испытаний на стерильность для выпуска продукции в обращение.

Издание официальное

1.2.4 Настоящий стандарт не содержит требований к безопасности населения, связанной с конструкцией и работой радиационных установок.

Примечание — В некоторых странах существуют регламенты, устанавливающие связанные с радиацией требования безопасности для населения.

1.2.5 Настоящий стандарт не содержит требований к стерилизации использованных или переработанных изделий.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие стандарты.

ИСО 10012-1 Требования обеспечения качества для измерительного оборудования. Часть 1. Система метрологического подтверждения для измерительного оборудования

ИСО 11137-2 Стерилизация медицинской продукции. Радиация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы

ИСО 11737-1 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов в продукции

ИСО 11737-2 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, выполняемые при валидации процессов стерилизации

ИСО 13485:2003 Медицинские изделия. Системы управления качеством. Требования для целей регламентации

3 Термины и определения

В настоящем стандарте используются следующие термины с соответствующими определениями.

3.1 **поглощенная доза, доза** (absorbed dose, dose): Количество энергии ионизирующего излучения, переданного единице массы определенного материала.

Примечания

1 Единицей поглощенной дозы является Грей (Гр). 1 Гр = 1 Дж/кг.

2 В настоящем стандарте термин «доза» применяется для обозначения «поглощенной дозы».

3.2 **бионагрузка** (bioburden): Популяция жизнеспособных микроорганизмов в/на продукции и/или системе стерильного барьера.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.3 **биологический индикатор** (biological indicator): Тест-система, содержащая жизнеспособные микроорганизмы с определенной устойчивостью к указанному процессу стерилизации.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.4 **калибровка** (calibration): Набор операций, при определенных условиях устанавливающих взаимосвязь между величиной, показанной измерительным прибором или измерительной системой, либо величиной, представленной измерением материала или эталона, и соответствующей величиной, представленной стандартом.

[VIM:1993, определение 6.11]

3.5 **контроль изменения** (change control): Оценка и определение соответствия предложенного изменения методу или продукции.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.6 **коррекция** (correction): Действие с целью устранения обнаруженного несоответствия.

Примечание — Коррекция может осуществляться вместе с корректирующим действием (см. 3.7).

[ИСО 9000:2005]

3.7 **корректирующее действие** (corrective action): Действие с целью устранения причины обнаруженного несоответствия или другого нежелательного состояния.

Примечания

1 Причин несоответствия может быть несколько.

2 Корректирующее действие предпринимается для предотвращения повторения происшествия, в то время как «предупреждающее действие» (см. 3.24) предпринимается для предотвращения происшествия.

3 Между коррекцией и корректирующим действием существует различие.

[ИСО 9000:2005]

3.8 **величина десятикратного уменьшения *D*, величина D_{10}** (*D* value, D_{10} value): Время или доза радиации при определенных условиях, требующиеся для уменьшения популяции микроорганизмов в 10 раз.

Примечание — В стандартах серии ИСО 11137 величина *D* относится к дозе радиации, необходимой для уменьшения популяции в 10 раз (на 90 %).

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.9 **разработка** (development): Действие по созданию технических требований.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.10 **топографирование дозы** (dose mapping): Измерение распределения дозы и ее отклонений в материале, облученном при определенных условиях.

3.11 **дозиметр** (dosimeter): Устройство, имеющее воспроизводимую реакцию на радиацию, которое может быть использовано для измерения поглощенной дозы в данной системе.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.12 **дозиметрия** (dosimetry): Измерение поглощенной дозы с помощью дозиметров.

3.13 **определение** (establish): Расчет с помощью теоретической оценки и подтверждение экспериментальным образом.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.14 **отказ** (fault): Выход одного или более параметров процесса за пределы его/их указанного допуска.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.15 **продукция здравоохранения** (health care products): Медицинские изделия, включая диагностические медицинские изделия *in vitro*, и лекарственная продукция, включая биофармацевтику.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.16 **аттестация установленного оборудования, АУО** (installation qualification, IQ): Процесс получения и документирования доказательств, что оборудование приобретено и установлено в соответствии с техническими требованиями на него.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.17 **контейнер для облучения** (irradiation container): Тара, в которой продукция транспортируется внутри облучателя.

Примечание — Тарой может быть транспортер/кронштейн, тележка, поддон, коробка, паллета или другой контейнер.

3.18 **оператор облучателя** (irradiator operator): Компания или лицо, ответственное за облучение продукции.

3.19 **максимально допустимая доза** (maximum acceptable dose): Доза, указанная в технических требованиях процесса в качестве наибольшей дозы, которую можно применить к определенной продукции без ухудшения ее безопасности, качества или технических характеристик.

3.20 **медицинское изделие** (medical device): Инструмент, аппарат, принадлежность, машина, приспособление, имплантат, реагент или калибратор *in vitro*, компьютерная программа, материал или другой подобный или родственный предмет, предназначенный производителем для применения, один или в комбинации, на человеке для одной или более из следующих специальных целей:

- диагностики, предотвращения, контроля, лечения или облегчения заболевания;
- диагностики, контроля, лечения, облегчения или компенсации ранения/травмы;
- исследования, замещения, изменения и сохранения анатомии или физиологического процесса;
- сохранения и поддержания жизни;
- контроля зачатия;
- дезинфекции медицинских изделий;
- представления информации в медицинских целях посредством *in vitro* исследований образцов — производных тела человека, которые достигают своего изначально предназначенного действия внутри или на поверхности тела человека без применения фармакологических, иммунологических или метаболических средств, но могут сопровождаться применением таких средств в процессе работы для усиления действия.

[ИСО 13485]

Примечание — Определение из стандарта ИСО 13485 было разработано Рабочей группой по всемирной гармонизации (GHTF 2002).

3.21 **микроорганизм** (microorganism): Существо микроскопических размеров, включая бактерии, грибы, простейшие и вирусы.

Примечание — Специальный стандарт может не требовать демонстрации эффективности процесса стерилизации в отношении инактивации всех форм микроорганизмов, перечисленных в определении выше, при валидации и/или текущем контроле процесса стерилизации.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.22 **аттестация действующего оборудования, АДО** (operational qualification, OQ): Процесс получения и документирования доказательств того, что установленное оборудование, действующее в соответствии с рабочими инструкциями, работает в пределах заданных отклонений.

[ИСО/ТК 11139:2006].

3.23 **аттестация эксплуатируемого оборудования, АЭО** (performance qualification, PQ): Процесс получения и документирования доказательств того, что установленное и эксплуатируемое в соответствии с рабочими инструкциями оборудование постоянно работает в соответствии с заданными критериями и поэтому выпускает продукцию, отвечающую техническим требованиям.

[ИСО/ТК 11139:2006].

3.24 **предупреждающее действие** (preventive action): Действие с целью устранения причины возможного несоответствия или другой нежелательной возможной ситуации.

Примечания

1 Причин возможного несоответствия может быть несколько.

2 Предупреждающее действие предпринимается для предотвращения происшествия, в то время как «корректирующее действие» (см. 3.7) предпринимается для предотвращения повторения происшествия.

[ИСО 9000:2005]

3.25 **первичный производитель** (primary manufacturer): Лицо, ответственное за проектирование и изготовление медицинского изделия, а также его безопасность и работоспособность при выпуске в обращение.

3.26 **прерывание процесса** (process interruption): Преднамеренная или непреднамеренная остановка в процессе облучения.

3.27 **параметр процесса** (process parameter): Заданное значение переменной величины процесса.

Примечание — Технические характеристики процесса стерилизации включают в себя параметры процесса и их допуски.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.28 **переменная величина процесса** (process variable): Характеристика процесса стерилизации, изменение которой влияет на микробиологическую эффективность.

Примечание — Примерами могут служить время, температура, давление, концентрация, влажность, длина волны.

3.29 **категория обработки** (processing category): Группа различных продуктов, которые можно стерилизовать вместе.

Примечание — Категории обработки могут быть основаны на требованиях к составу, плотности или дозе.

3.30 **продукция** (product): Результат процесса.

Примечание — В стандартах на стерилизацию продукции является материальное тело — сырье, полупродукты, собираемые части или готовая продукция здравоохранения.

[ИСО 9000:2005]

3.31 **семейство продукции** (product family): Группа из различных видов продукции, которые можно облучать одинаковой дозой стерилизации.

3.32 **повторная аттестация** (requalification): Повторение части валидации с целью подтверждения воспроизводимой приемлемости определенного процесса.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.33 **коммуникации** (services): Снабжение от внешнего источника или отвод, необходимые для работы оборудования (например электроэнергия, вода, сжатый воздух, канализация).

3.34 **технические требования** (specification): Утвержденный документ, оговаривающий требования.

3.35 **устанавливать** (specify): Оговаривать в деталях в утвержденном документе.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.36 **стерильный** (sterile): Свободный от жизнеспособных микроорганизмов.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.37 **стерильность** (sterility): Отсутствие жизнеспособных микроорганизмов.

Примечание — На практике невозможно доказать утверждение об абсолютном отсутствии микроорганизмов (см. 3.39).

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.38 **уровень стерильности, УС** (sterility assurance level, SAL): Вероятность нахождения единичного жизнеспособного микроорганизма на изделии после стерилизации.

Примечание — УС дает количественную характеристику, обычно 10^{-6} или 10^{-3}. Применительно к обеспечению стерильности, УС = 10^{-6} имеет меньшую величину, но показывает большее обеспечение стерильности, чем УС = 10^{-3}.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.39 **стерилизация** (sterilization): Валидированный процесс освобождения продукции от жизнеспособных микроорганизмов.

Примечание — В процессе стерилизации микробиологическая инактивация подчиняется экспоненциальному закону, поэтому выживаемость микроорганизма на индивидуальном изделии можно выразить через вероятность. Хотя эта вероятность может быть снижена до очень малого значения, она никогда не может снизиться до нуля (см. 3.38).

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.40 **стерилизующая доза** (sterilization dose): Минимальная доза для достижения установленных требований к стерильности.

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

Примечание — Последовательность действий включает в себя предварительную обработку продукции (при необходимости), выдержку в стерилизующем агенте при определенных условиях и любую необходимую последующую обработку. Процесс стерилизации не включает в себя любые операции очистки, дезинфекции или упаковывания, предшествующие стерилизации.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.42 **стерилизующий агент** (sterilizing agent): Физическая или химическая сущность, или сочетание сущностей, имеющая при определенных условиях микробицидную активность, достаточную для достижения стерильности.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.43 **испытание на стерильность** (test for sterility): Проводимая на продукции техническая операция, определенная в официальной фармакопее, следующая за выдержкой в процессе стерилизации.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.44 **испытание стерильности** (test of sterility): Техническая операция, проводимая как часть разработки процесса стерилизации, валидации или повторной аттестации с целью определения присутствия жизнеспособных микроорганизмов на продукции или ее части.

[ИСО/ТК 11139:2006]

3.45 **переходная доза** (transit dose): Доза, поглощенная во время перемещения продукции или источника из необлучаемого положения в облучаемое или наоборот.

3.46 **неопределенность измерения** (uncertainty of measurement): Параметр, связанный с результатом измерения, характеризующий дисперсию значения, которую можно отнести к измеряемой величине.

[VIM:1993]

3.47 **валидация** (validation): Документированная процедура получения, регистрации и интерпретации результатов, необходимая для подтверждения того, что на выходе процесса будет воспроизводимо получаться продукция, соответствующая заранее определенным техническим требованиям.

[ИСО/ТК 11139:2006]

4 Элементы системы управления качеством

4.1 Документация

4.1.1 Процедуры разработки, валидации, текущего контроля и выпуска продукции после стерилизации должны быть установлены.

4.1.2 Требующиеся согласно настоящему стандарту документы и протоколы должны анализироваться и утверждаться назначенным персоналом (см. 4.2.1). Документы и протоколы должны контролироваться в соответствии с применимыми разделами ИСО 13485.

4.2 Ответственность управления

4.2.1 Должны быть установлены ответственность и персоналии за соответствие требованиям настоящего стандарта и их применение. Ответственным должен назначаться компетентный персонал в соответствии с применимыми разделами ИСО 13485.

4.2.2 Если действия по требованиям настоящего стандарта предпринимаются организациями с собственными системами управления качеством, то ответственность и персоналии каждой из сторон должны быть установлены.

4.3 Реализация продукции

4.3.1 Процедуры приобретения должны быть установлены и соответствовать применимым разделам ИСО 13485.

4.3.2 Процедуры идентификации продукции и прослеживаемости ее производства должны быть установлены и соответствовать применимым разделам ИСО 13485.

4.3.3 Система, соответствующая применимым разделам ИСО 13485 или ИСО 10012-1, должна быть установлена для калибровки всего оборудования, в том числе приборов для испытаний согласно требованиям настоящего стандарта.

4.3.4 Дозиметрия, применяемая при разработке, валидации и текущем контроле процесса стерилизации, должна обеспечивать единство измерений, вплоть до национального или международного эталона, и иметь известный уровень неопределенности измерений.

4.4 Измерение, анализ и исправление. Управление несоответствующей продукцией

Процедуры контроля продукции, признанной несоответствующей, а также процедуры коррекции, корректирующего и предупреждающего действия должны быть установлены и соответствовать применимым разделам ИСО 13485.

5 Составление технических требований на стерилизующий агент

5.1 Стерилизующий агент

5.1.1 Должен быть установлен тип радиации для применения в стерилизационной обработке.

5.1.2 Для электронов или рентгеновских лучей должен быть установлен уровень энергии электронного пучка. Если уровень энергии электронов превышает 10 МэВ или уровень электронов для генерирования рентгеновских лучей превышает 5 МэВ, должна быть проведена оценка возникновения наведенной радиоактивности продукции. Результат оценки и обоснование принятых решений должны быть документированы.

5.2 Микробоцидная эффективность

Радиационная инактивация микроорганизмов и применение радиации в процессах стерилизации всесторонне освещены в специальной литературе. Из литературы можно почерпнуть знания того, каким образом переменные величины процесса влияют на микробиологическую инактивацию. Настоящий стандарт не содержит требований ссылок на такие общие исследования микробиологической инактивации.

5.3 Влияние материалов

Влияние радиации на широкий спектр материалов, применяемых для изготовления медицинских изделий, всесторонне изучено, и итоговая документация необходима тем, кто занимается проектированием и разработкой медицинских изделий, стерилизуемых радиационным способом. Настоящий стандарт не требует проведения исследований по влиянию на материалы, но требует проведения исследований по влиянию радиации на продукцию (см. 8.1).

5.4 Вопросы охраны окружающей среды

Должна быть проведена оценка потенциального влияния работы установки радиационной стерилизации на окружающую среду, а также перечислены меры по ее защите. Такая оценка, включающая потенциальное ударное воздействие (если оно возможно), должна быть документирована, а меры предотвращения (если они определены) должны быть установлены и введены в действие.

6 Составление технических требований на процесс и оборудование

6.1 Процесс

Должны быть перечислены переменные величины процесса и установлены средства текущего контроля и управления ими.

6.2 Оборудование

6.2.1 Должны быть установлены облучатель и метод его работы. Технические требования на облучатель, при необходимости, должны анализироваться (см. 12.5.1) и храниться в течение всего срока его существования (см. 4.1.2).

6.2.2 Используемое для управления и/или текущего контроля процесса программное обеспечение должно быть подготовлено в соответствии с системой управления качеством, предоставляющей документированное подтверждение того, что программное обеспечение отвечает проектным задачам.

6.2.3 Технические требования для гамма-облучателей должны включать, по меньшей мере, следующее:

a) наименование облучателя и его характеристики;

b) тип радионуклида, его активность и геометрию гамма-источника;

c) план помещения, включая расположение облучателя;

d) меры, предпринимаемые для разделения необлученной и облученной продукции (см. 10.3 и 10.4);

e) конструкцию и описание работы всех действующих совместно с облучателем конвейерных систем;

f) описание конвейерной линии (линий) и диапазон ее (их) скоростей;

g) размеры, материалы и особенности конструкции контейнеров для облучения;

h) способ управления облучателем и всеми действующими совместно с ним конвейерными системами, а также их обслуживания;

i) средства индикации положения гамма-источника;

j) средства возврата гамма-источника в положение хранения и автоматического прекращения движения конвейера при отказе таймера управления процессом или конвейерной системой;

k) средства возврата гамма-источника в положение хранения и автоматического прекращения движения конвейера или средства идентификации подвергшейся радиации продукции, если гамма-источник находится не в предназначенном месте.

6.2.4 Технические требования для облучателей с электронным пучком должны включать, по меньшей мере, следующее:

a) наименование облучателя и его характеристики;

b) характеристики электронного пучка (энергию электронов и, если это применимо, средний ток пучка, ширину и равномерность сканирования;

c) план помещения, включая расположение облучателя;

d) меры, предпринимаемые для разделения необлученной и облученной продукции (см. 10.3 и 10.4);

e) конструкцию и описание работы всех действующих совместно с облучателем конвейерных систем;

f) описание конвейерной линии (линий) и диапазон ее (их) скоростей;

g) размеры, материалы и особенности конструкции контейнеров для облучения;

h) способ управления облучателем и всеми действующими совместно с ним конвейерными системами, а также их обслуживания;

i) средства индикации работы пучка и конвейера;

j) средства автоматического прекращения облучения при любом отказе конвейера, влияющем на дозу;

k) средства прекращения движения конвейера или средства идентификации подвергшейся радиации продукции при возникновении любого отказа в пучке.

6.2.5 Технические требования для рентгеновских облучателей должны включать, по меньшей мере, следующее:

a) наименование облучателя и его характеристики;

b) характеристики электронного пучка (энергию электронов или рентгеновских лучей и, если это применимо, средний ток пучка, ширину и равномерность сканирования);

c) размеры, материалы и особенности конструкции рентгеновского конвертора;

d) план помещения, включая расположение облучателя;

e) меры, предпринимаемые для разделения необлученной и облученной продукции (см. 10.3 и 10.4);

f) конструкцию и описание работы всех действующих совместно с облучателем конвейерных систем;

g) описание конвейерной линии (линий) и диапазон ее (их) скоростей;

h) размеры, материалы и особенности конструкции контейнеров для облучения;

i) способ управления облучателем и всеми действующими совместно с ним конвейерными системами, а также их обслуживания;

j) средства индикации работы пучка и конвейера;

k) средства автоматического прекращения облучения при любом отказе конвейера, влияющем на дозу;

m) средства прекращения движения конвейера или средства идентификации подвергшейся радиации продукции при возникновении любого отказа в пучке.

7 Определение продукции

7.1 Продукция, предназначенная для стерилизации, включая упаковочные материалы, должна быть установлена.

7.2 Должны быть установлены изменения в продукции, ее упаковке или в положении продукции внутри упаковки (см. 12.5.2).

7.3 Должна быть установлена и введена в действие система, обеспечивающая контроль состояния продукции, предоставленной для стерилизации, в том числе ее бионагрузки, чтобы эффективность процесса стерилизации не могла быть ухудшена. Эффективность системы должна быть показана и должна включать определение бионагрузки в соответствии с ИСО 11737-1.

7.4 Если требуется установить стерилизующую дозу для семейства продукции, то должны выполняться требования к семейству продукции, приведенные в ИСО 11137-2:2006, разделе 4.

7.5 Если для целей текущей обработки необходимо применить категорию обработки, то должна быть проведена оценка продукции на соответствие документированным критериям и принято решение, должна ли продукция быть включена в категорию обработки. Оценка должна включать рассмотрение переменных параметров, связанных с продукцией и влияющих на необходимую дозу и на технические требования обработки. Выводы проведенной оценки должны быть документированы (см. 4.1.2).

7.6 Периодически должен проводиться анализ критериев оценки продукции для включения ее в категорию обработки и критериев оценки группы продукции, составляющей категорию обработки. Выводы такого анализа должны быть документированы (см. 4.1.2).

8 Определение процесса

8.1 Определение максимально допустимой дозы

8.1.1 Для продукции должна быть определена максимальная допустимая доза. После обработки максимально допустимой дозой продукция должна соответствовать установленным функциональным требованиям на протяжении всего определенного срока службы.

8.1.2 При определении максимально допустимой дозы необходимо обеспечить:

a) привлечение учреждения, способного произвести оценку продукции с точки зрения ее назначения;

b) репрезентативность продукции — ее соответствие той, которая будет обрабатываться в текущем процессе;

c) соответствующий источник радиации, способный геометрически и количественно точно обеспечить требуемую дозу (см. 8.4.1).

8.2 Определение стерилизующей дозы

8.2.1 Для продукции должна быть определена стерилизующая доза.

8.2.2 Для определения стерилизующей дозы применяется один из двух подходов:

a) получают данные по количеству бионагрузки и/или ее устойчивости к радиации и используют их для определения стерилизующей дозы.

Примечание — Методы определения стерилизующей дозы и условия, при которых они применимы, приведены в пункте 6.1 ИСО 11137-2;

b) стерилизующую дозу выбирают из значений 25 или 15 кГр и обосновывают выбор. При обосновании выбранной дозы первичный производитель должен иметь доказательства того, что она способна обеспечить достижение установленных требований к стерильности (см. 1.2.2).

Примечание — Методы VD^{25}_{max} и VD^{15}_{max} обоснования стерилизующей дозы и условия, при которых они применимы, приведены в подразделе 6.2 ИСО 11137-2:2006. Эти методы направлены на достижение уровня стерильности 10^{-6}.

8.2.3 При определении стерилизующей дозы необходимо обеспечить:

a) привлечение компетентной микробиологической лаборатории для проведения измерений бионагрузки в соответствии с ИСО 11737-1 и испытаний стерильности в соответствии с ИСО 11737-2;

b) репрезентативность продукции — ее соответствие той, которая будет обрабатываться в текущем процессе;

c) соответствующий источник радиации, способный геометрически и количественно точно обеспечить требуемую дозу (см. 8.4.2).

Примечание — Руководство по дозиметрическим вопросам радиационной стерилизации можно найти в ИСО 11137-3.

8.3 Установление максимально допустимой дозы и стерилизующей дозы

Максимально допустимая доза и стерилизующая доза для продукции должны быть установлены в документации.

8.4 Перенос значений максимально допустимой, проверочной и стерилизующей дозы с одного источника облучения на другой

8.4.1 Перенос значений максимально допустимой дозы

При переносе значения максимально допустимой дозы на источник, отличающийся от того, на котором доза была определена первоначально, должна быть проведена оценка различий параметров облучения этих двух источников, показывающая, что эти различия не влияют на обоснованность дозы. Оценка и выводы должны быть документированы (см. 4.1.2).

8.4.2 Перенос значений проверочной дозы или стерилизующей дозы

8.4.2.1 Перенос значений проверочной дозы или стерилизующей дозы на источник, отличающийся от того, на котором доза была определена первоначально, допускается только в случаях, когда:

a) получены данные, показывающие, что различия в рабочих параметрах двух источников облучения не влияют на микробицидную эффективность;

b) применимы условия 8.4.2.2 или 8.4.2.3.

8.4.2.2 Для продукции, не содержащей воду в жидком состоянии, перенос значений проверочной дозы или стерилизующей дозы допускается:

a) с одного гамма-облучателя на другой;

b) с одного генератора электронного луча на другой;

c) с одного генератора рентгеновских лучей на другой.

8.4.2.3 Для продукции, содержащей воду в жидком состоянии, перенос значений проверочной дозы или стерилизующей дозы допускается:

a) с одного гамма-облучателя на другой;

b) с одного генератора электронного луча на другой при условии, что они работают при одинаковых параметрах;

c) с одного генератора рентгеновских лучей на другой при условии, что они работают при одинаковых параметрах.

9 Валидация

9.1 Аттестация установленного оборудования

9.1.1 Для облучателя и связанной с ним конвейерной системы должны быть установлены рабочие процедуры.

9.1.2 Оборудование для обработки и вспомогательное оборудование, включая необходимое программное обеспечение, должны быть испытаны с целью подтверждения их работы в соответствии с проектными характеристиками. Методы испытания и результаты должны быть документированы (см. 4.1.2).

9.1.3 Любые изменения, внесенные в облучатель во время монтажа, должны быть документированы (см. 6.2.1).

9.1.4 Для гамма-облучателя должны быть документированы активность источника и описание расположения отдельных компонентов источника (см. 4.1.2).

9.1.5 Для электронного облучателя должны быть документированы характеристики пучка (энергия электронов, средний ток пучка, а также ширина и однородность сканирования, где это применимо, см. 4.1.2).

9.1.6 Для рентгеновского облучателя должны быть документированы характеристики пучка (энергия электронов или рентгеновских лучей, средний ток пучка, а также ширина и однородность сканирования, где это применимо, см. 4.1.2).

9.2 Аттестация действующего оборудования

9.2.1 Перед проведением аттестации действующего оборудования (АДО) должна быть подтверждена калибровка всех приборов, в том числе приборов для испытаний, применяемых для текущего контроля, управления, индикации и регистрации (см. 4.3.3).

9.2.2 АДО должна выполняться путем облучения гомогенного материала, репрезентативного по отношению к стерилизуемой продукции, с целью показать, что оборудование обеспечивает требуемый диапазон дозы для проведения установленного процесса стерилизации (см. раздел 8). АДО должна показать, что облучатель после завершения монтажа способен работать и обеспечивать соответствующие дозы в пределах установленных критериев приемлемости.

9.2.3 Для описания облучателя с точки зрения пространственного распределения дозы (см. 9.2.4) и ее неравномерности (см. 9.2.5) должно выполняться топографирование дозы.

Примечание — Руководство по топографированию дозы приведено в ИСО 11137-3.

9.2.4 Топографирование дозы должно выполняться с использованием контейнера для облучения, заполненного однородным по плотности материалом до верхнего предела согласно проектной документации. В контейнере для определения дозы в точках на различных определенных глубинах внутри материала должны применяться дозиметры.

Топографирование дозы должно выполняться при эффективной имитации полностью загруженного облучателя, для этого в облучателе устанавливают достаточное количество контейнеров, заполненных до верхнего предела тем же материалом, что и контейнер с дозиметрами.

9.2.5 Количество контейнеров, применяемых для топографирования дозы, должно быть достаточным для выявления распределения и неравномерности дозы между контейнерами.

9.2.6 Если для обработки продукции применяют более одного конвейерного маршрута, то топографирование дозы должно быть выполнено для каждого маршрута.

9.2.7 Влияние прерывания процесса на дозу должно быть определено и документировано (см. 4.1.2).

9.2.8 Документация по топографированию дозы должна включать в себя описание контейнеров для облучения, рабочих параметров облучателя, использованных материалов, измерений дозы и сделанных выводов (см. 4.1.2).

9.2.9 Для гамма-облучателей должна быть определена взаимосвязь между установкой таймера, скоростью конвейера и дозой.

9.2.10 Для электронно-лучевых и рентгеновских облучателей отклонения характеристик луча (см. 9.1.5 или 9.1.6) во время топографирования дозы должны быть в пределах допусков технических характеристик облучателя (см. 6.2.4 или 6.2.5).

9.2.11 Для электронно-лучевых и рентгеновских облучателей должна быть определена взаимосвязь между характеристиками луча (см. 9.1.5 и 9.1.6), скоростью конвейера и дозой.

9.3 Аттестация эксплуатируемого оборудования

9.3.1 Топографирование дозы должно быть выполнено с использованием продукции, загруженной в контейнер для облучения в соответствии с установленной схемой загрузки, чтобы:

a) определить значения максимальной и минимальной дозы и места их расположения;

b) определить взаимосвязь между максимальной/минимальной дозой и дозой (дозами) в месте (местах) текущего контроля.

9.3.2 При аттестации эксплуатируемого оборудования (АЭО) должен быть описан способ предоставления продукции на стерилизацию. В него должны входить:

a) размеры и плотность упакованной продукции;

b) ориентация продукции внутри упаковки;

c) описание контейнера для облучения (если внутри облучателя используются контейнеры различных типов);

d) описание конвейерного маршрута (если внутри облучателя используются разные конвейерные маршруты).

9.3.3 Топографирование дозы должно быть выполнено для каждой категории обработки (см. 7.5).

9.3.4 Если при текущей обработке необходимо использовать частично заполненные контейнеры для облучения, то должно быть установлено и документировано (см. 4.1.2) влияние частичного заполнения на:

a) распределение дозы внутри контейнеров для облучения;

b) дозу и ее распределение в других контейнерах, находящихся в облучателе.

9.3.5 Топографирование дозы должно быть выполнено с использованием репрезентативных контейнеров для облучения в достаточном их количестве, чтобы определить отклонение дозы между контейнерами.

9.3.6 Топографирование дозы должно быть выполнено для каждого конвейерного маршрута, используемого для обработки определенной продукции.

9.3.7 Для гамма- и рентгеновских облучателей топографирование дозы должно быть выполнено с целью определения продукции или категорий обработки (если они применяются), которые могут быть обработаны вместе с продукцией, с которой проводилось топографирование. Должно быть определено распределение дозы в продукции различной плотности, находящейся в облучателе, с целью определения продукции, которую можно обрабатывать вместе.

9.3.8 Документация по топографированию дозы должна включать в себя: описание контейнеров для облучения, схемы загрузки, конвейерного маршрута, рабочих параметров облучателя, измерений дозы и сделанных выводов (см. 4.1.2).

9.4 Анализ и утверждение валидации

9.4.1 Информация, полученная во время всех видов аттестации (установленного, действующего и эксплуатируемого оборудования), должна быть проанализирована. Вывод по результатам анализа должен быть документирован (см. 4.1.2).

9.4.2 На основании рассмотрения информации и ее анализа должны быть подготовлены технические характеристики процесса (см. 4.1.2).

9.4.3 Для гамма-облучения технические характеристики процесса должны содержать:

a) описание упакованной продукции, включая размеры, плотность и ориентацию продукции в упаковке (см. раздел 7, 9.3.2), и их допустимые отклонения;

b) схему укладки продукции внутри контейнера для облучения (см. 9.3.1);

c) используемые конвейерные маршруты (см. 9.3.6);

d) максимально допустимую дозу (см. 8.1);

e) стерилизующую дозу (см. 8.2);

f) для продукции, поддерживающей рост микроорганизмов, — максимальный интервал времени между производством продукции и завершением облучения;

g) точку (точки) текущего дозиметрического контроля (контрольные точки);

h) взаимосвязь между дозой в контрольной точке (точках) и минимальной и максимальной дозами (см. 9.3.1);

i) для продукции, которая должна подвергаться многократным экспозициям в радиационном поле, — все необходимые изменения ее ориентации между экспозициями.

9.4.4 Для электронно-лучевого и рентгеновского облучения технические характеристики процесса должны содержать:

a) описание упакованной продукции, включая размеры, плотность и ориентацию продукции в упаковке (см. раздел 7, 9.3.2), и их допустимые отклонения;

b) схему укладки продукции внутри контейнера для облучения (см. 9.3.1);

c) используемые конвейерные маршруты (см. 9.3.6);

d) максимально допустимую дозу (см. 8.1);

e) стерилизующую дозу (см. 8.2);

f) для продукции, поддерживающей рост микроорганизмов, — максимальный интервал времени между производством продукции и завершением облучения;

g) точку (точки) текущего дозиметрического контроля (контрольные точки);

h) взаимосвязь между дозой в контрольной точке (точках) и минимальной и максимальной дозами (см. 9.3.1);

i) рабочие параметры облучателя и их допуски (например характеристики луча и скорость конвейера);

j) для продукции, которая должна подвергаться многократным экспозициям в радиационном поле, — все необходимые изменения ее ориентации между экспозициями.

10 Текущий контроль и управление

10.1 Процедуры обращения с продукцией и сохранения ее целостности перед, во время и после облучения должны быть установлены.

10.2 Системы счета продукции и проверки ее количества должны быть встроены в цепочку получения, загрузки, выгрузки, обращения и выпуска продукции. Все расхождения в количестве должны быть устранены перед обработкой и/или выпуском.

10.3 Необлученная и облученная продукция должны быть разделены.

10.4 Чувствительные к облучению визуальные индикаторы не должны использоваться в качестве доказательства достаточной радиационной обработки или в качестве единственного средства различия между облученной и необлученной продукцией.

10.5 Продукция должна загружаться в контейнер для облучения в соответствии с техническими характеристиками процесса (см. 9.4.3 или 9.4.4).

10.6 Дозиметр(ы) должен(ны) быть помещен(ы) в контрольную точку (точки) для текущего контроля. После облучения показания дозиметра(ов) должны быть измерены, а результат документирован (см. 4.1.2) и проанализирован.

10.7 Частота использования дозиметров должна быть достаточной для того, чтобы быть уверенным, что процесс находится под контролем. Эта частота и ее обоснование должны быть установлены.

10.8 Для гамма-облучателей:

a) установка таймера и/или скорость конвейера должны быть отрегулированы с учетом радионуклидного распада в соответствии с документированной процедурой;

b) должны контролироваться и документироваться (см. 4.1.2) положение источника, установка таймера и/или скорости конвейера и движение контейнеров для облучения.

10.9 Для электронно-лучевых и рентгеновских облучателей должны контролироваться и документироваться (см. 4.1.2) характеристики электронного луча (см. 9.1.5 и 9.1.6) и скорость конвейера.

10.10 При возникновении прерывания и/или несоответствия процесса они должны быть документированы вместе с любыми предпринятыми действиями (см. 4.1.2).

10.11 Документация о радиационной обработке должна содержать дату облучения и иметь связь с документацией о партии (см. 4.3.2).

11 Выпуск продукции после стерилизации

11.1 Прежде чем выпустить продукцию после стерилизации, необходимо выполнить все специальные периодические испытания, калибровки, мероприятия по обслуживанию и необходимую повторную аттестацию, а также документировать выводы (см. 4.1.2).

11.2 Необходимо установить процедуры анализа документации и выпуска продукции после стерилизации (см. 4.1.2). Эти процедуры должны содержать требования (например, 9.4.3 и 9.4.4), позволяющие признать процесс стерилизации соответствующим, с учетом неопределенности измерительной системы (систем). Если эти требования не соблюдены, продукция должна быть признана несоответствующей, и с ней необходимо обращаться согласно 4.4.

Чтобы продукция была выпущена как стерильная и поступила в обращение, может потребоваться дополнительная документация о производстве и инспекция продукции согласно системе управления качеством (см. ИСО 13485).

12 Поддержание эффективности процесса

12.1 Демонстрация сохранения эффективности

12.1.1 Общие сведения

Сохраняющаяся эффективность установленной стерилизующей дозы должна быть показана путем проведения:

a) определения бионагрузки с целью контроля количества микроорганизмов, присутствующих на продукции, в сравнении с заданным количеством согласно техническим характеристикам;

b) аудита стерилизующей дозы с целью контроля радиационной устойчивости бионагрузки на продукцию.

Примечание — Методика проведения аудита стерилизующей дозы, приведенная в ИСО 11137-2, включает руководство по определению бионагрузки.

12.1.2 Частота определения бионагрузки

12.1.2.1 Для продукции со средней бионагрузкой не менее 1,5 максимальный интервал времени между ее определениями должен быть три месяца.

12.1.2.2 Для продукции со средней бионагрузкой менее 1,5 максимальный интервал между ее определениями должен быть три месяца, если:

a) стерилизующая доза была установлена по методу 2 (см. ИСО 11137-2);

b) была выбрана стерилизующая доза 25 кГр (см. 8.2.2).

12.1.2.3 Для продукции со средней бионагрузкой менее 1,5 максимальный интервал между ее определениями должен быть один месяц, если:

a) стерилизующая доза была установлена по методу 1 (см. ИСО 11137-2);

b) была выбрана стерилизующая доза 15 кГр (см. 8.2.2).

12.1.2.4 Если интервал времени между производством партий продукции превышает три или один месяц соответственно (см. 12.1.2.1 — 12.1.2.3), определение бионагрузки должно проводиться на каждой производственной партии.

12.1.2.5 Если результат определения бионагрузки превышает нормированный предел, необходимо провести исследование в соответствии с ИСО 11737-1. Если в результате исследования выяснится, что определение бионагрузки дало правильный результат, должны быть предприняты действия в соответствии с 4.4, а также немедленно проведен аудит стерилизующей дозы. В зависимости от результата аудита стерилизующей дозы необходимо выполнить следующее:

a) если результат аудита является неудовлетворительным, необходимо предпринять действия согласно 12.1.3.5;

b) если результат аудита является удовлетворительным, а бионагрузка продолжает превышать нормированный предел, стерилизацию следует проводить, используя дозу, применявшуюся до аудита. Кроме этого:

1) если стерилизующая доза была установлена по методу 1 (см. ИСО 11137-2), то должен применяться трехмесячный интервал для аудита стерилизующей дозы до тех пор, пока бионагрузка не вернется к нормированному пределу либо не будет переустановлена стерилизующая доза;

2) если стерилизующая доза была установлена по методу 2 (см. ИСО 11137-2), то должен применяться трехмесячный интервал для аудита стерилизующей дозы до тех пор, пока не будет достигнуто соответствие 12.1.3.2;

3) если была выбрана доза 25 кГр с обоснованием по методу VD_{max}^{25}, а средняя бионагрузка составляет менее 1000, то следует продолжить аудит дозы с прежней частотой;

4) если была выбрана доза 25 кГр с обоснованием по методу VD_{max}^{25}, а средняя бионагрузка составляет более 1000, то стерилизующую дозу необходимо установить с использованием другого метода;

5) если была выбрана доза 15 кГр с обоснованием по методу VD_{max}^{15}, а средняя бионагрузка составляет менее 1,5, то следует продолжить аудит дозы с прежней частотой;

6) если была выбрана доза 15 кГр с обоснованием по методу VD_{max}^{15}, а средняя бионагрузка составляет более 1,5, то стерилизующую дозу необходимо установить с использованием другого метода.

12.1.3 Частота аудитов стерилизующей дозы

12.1.3.1 При первоначальном определении интервала времени между проведением аудитов стерилизующей дозы необходимо использовать один из нижеперечисленных подходов:

a) выбирается трехмесячный интервал времени между аудитами дозы;

b) при выборе первоначального интервала времени между аудитами дозы готовится и документируется его обоснование. При подготовке обоснования необходимо учесть и документировать анализ следующих вопросов и сделанных из него выводов:

1) установленный предел бионагрузки;

2) имеющиеся данные по определению бионагрузки, время, в течение которого эти данные были получены, и описание микроорганизмов, составляющих эту бионагрузку.

Примечание — Описание может быть основано, например, на морфологии колоний или клеток, свойств штамма или селективного культивирования;

3) имеющиеся данные по устойчивости микроорганизмов, составляющих бионагрузку;

4) метод, использованный для установления стерилизующей дозы, и связанные с ним ограничения;

5) различие между дозой, применяемой при текущей обработке, и стерилизующей дозой, со всеми ограничениями, связанными с этим различием;

6) материалы, входящие в состав продукции, особенно материалы природного происхождения, и контроль микробиологического качества материалов;

7) производственные процессы, особенно производственные стадии, влияющие на бионагрузку или ее устойчивость;

8) процедуры контроля и слежения за производственным процессом;

9) интервал времени между производством партий продукции;

10) производственная окружающая среда, особенно степень микробиологического контроля и слежения, и имеющиеся данные о стабильности производственной окружающей среды во времени;

11) средства контроля здоровья, чистоты и одежды персонала в производственной зоне;

12) имеющиеся данные по микробиологическому качеству другой продукции из того же семейства.

12.1.3.2 Увеличение интервала между проведениями аудита стерилизующей дозы возможно только в случаях, если:

a) не менее четырех последовательных аудитов дозы были проведены при ранее выбранном интервале между ними и их результаты не потребовали ни увеличения дозы, ни нового определения стерилизующей дозы;

b) имеются данные, подтверждающие стабильность бионагрузки в пределах технических требований в течение такого же периода времени, как в перечисление a). Эти данные включают в себя:

1) результаты определения бионагрузки, выполненной не реже одного раза в три месяца;

2) описание бионагрузки (например, морфологии колоний или клеток, свойств штамма или селективного культивирования);

c) бионагрузка при производстве продукции контролируется, и эффективность такого контроля подтверждается применением элементов системы управления качеством для стерильных медицинских изделий по ИСО 13485.

12.1.3.3 Если не применяется требование 12.1.3.4, максимальный интервал между аудитами стерилизующей дозы должен составлять 12 мес.

12.1.3.4 Если интервал времени между производством партий продукции больше интервала, установленного в 12.1.3.1 и/или 12.1.3.2, аудит стерилизующей дозы должен выполняться для каждой производственной партии.

12.1.3.5 Если результат аудита стерилизующей дозы неудовлетворителен, должны быть предприняты действия в соответствии с разделом 10 ИСО 11137-2. При этом частота аудита стерилизующей дозы должна быть не реже одного раза в три месяца до тех пор, пока не будут:

a) выяснена причина неудовлетворительного результата аудита стерилизующей дозы или увеличения бионагрузки и предприняты коррекция или корректирующие действия;

b) пересмотрено обоснование (см. 12.1.3.1) интервала между проведением аудитов стерилизующей дозы и, при необходимости, установлен новый интервал;

c) выполнены критерии увеличения интервала между проведением аудитов стерилизующей дозы согласно 12.1.3.2.

12.2 Повторная калибровка

Средства измерения, применяемые для управления, индикации или документирования процесса стерилизации, должны периодически поверяться в соответствии с 4.3.3.

12.3 Обслуживание оборудования

12.3.1 Профилактическое обслуживание должно планироваться и выполняться согласно документированным процедурам. Протоколы обслуживания должны храниться в соответствии с 4.1.2.

12.3.2 График, процедуры и протоколы обслуживания должны с установленной периодичностью анализироваться ответственным лицом, а результаты анализа должны документироваться.

12.4 Повторная аттестация оборудования

12.4.1 Повторная аттестация процесса стерилизации должна выполняться с определенной продукцией и с заданным оборудованием; она должна проводиться с определенной периодичностью и после оценки любых изменений (см. 12.5). Объем повторной аттестации должен быть обоснован.

12.4.2 Процедуры повторной аттестации должны быть установлены, а протоколы о ней храниться (см. 4.1.2).

12.4.3 Данные повторной аттестации необходимо сравнить с установленными критериями приемлемости по документированным процедурам. Протоколы сравнения должны храниться (см. 4.1.2), так же как и выполненные коррекции и предпринятые корректирующие действия в случае, если установленные критерии приемлемости не достигнуты.

12.5 Оценка изменений

12.5.1 Любое изменение в облучателе, которое может повлиять на дозу или ее распределение, должно стать предметом оценки. Если оценка выявит такое влияние, то необходимо выполнить частично или полностью все виды аттестации оборудования — установленного, действующего и эксплуатируемого (см. 9.1, 9.2 или 9.3). Результат оценки, включая обоснование принятых решений, должен документироваться в соответствии с 4.1.2.

12.5.2 Изменение в продукции, ее упаковке или способе ее предоставления для стерилизации необходимо оценить с точки зрения их соответствия процессу стерилизации. На основании сущности изменений необходимо определить те части описания процесса или аттестации эксплуатируемого оборудования, которые необходимо выполнить. Результат оценки, включая обоснование принятых решений, должен документироваться (см. 4.1.2).

Приложение А
(рекомендуемое)

Руководство

Примечания

1 Приведенное в настоящем приложении руководство не является технологической картой по оценке соответствия настоящему стандарту. Руководство предназначено для помощи в достижении единообразного понимания и применения настоящего стандарта путем предоставления пояснений и приемлемых методов достижения соответствия установленным требованиям. Могут применяться и другие методы, отличные от приведенных в настоящем руководстве, однако их эффективность в достижении соответствия настоящему стандарту должна быть подтверждена.

2 Для облегчения чтения ссылок нумерация в настоящем приложении соответствует нумерации в нормативной части стандарта.

А.1 Область применения

А.1.1 Руководство отсутствует

А.1.2 Руководство отсутствует

А.1.2.1 Руководство отсутствует

А.1.2.2 Для разработки, валидации и текущего контроля процесса стерилизации медицинских изделий необходимо эффективное применение определенных и документированных процедур. Такие процедуры обычно считаются элементами системы управления качеством. Настоящий стандарт перечисляет и уточняет такие элементы системы управления качеством, существенные для эффективного контроля стерилизации, через обязательные ссылки на стандарт ИСО 13485 системы управления качеством для медицинских изделий. Настоящий стандарт не требует ни полного применения системы управления качеством по ИСО 13485, ни оценки этих установленных элементов системы управления качеством третьей стороной. Обращается внимание на существование национальных и региональных нормативных требований к системам управления качеством при производстве медицинских изделий и к оценке таких систем третьей стороной.

А.1.2.3 Использовать биологические индикаторы для валидации и контроля процесса радиационной стерилизации не рекомендуется, поскольку взаимосвязь между микробицидной активностью и дозой облучения хорошо определена.

А.1.2.4 Руководство отсутствует

А.1.2.5 Руководство отсутствует

А.2 Нормативные ссылки

Требования, приведенные в нормативных ссылках, являются требованиями настоящего стандарта только в той степени, что они цитируются в обязательной части этого документа; цитироваться может целый стандарт или отдельные разделы.

А.3 Определения

Руководство отсутствует

А.4 Элементы системы управления качеством

Примечание — См. А.1.2.2.

А.4.1 Документация

Требования к контролю документов и протоколов установлены в пунктах 4.2.3 и 4.2.4 ИСО 13485 соответственно.

В ИСО 13485 требования к документации касаются разработки и контроля документации (в том числе технических требований и процедур) и протоколов.

А.4.2 Ответственность управления

Требования к ответственности и руководству установлены в подразделе 5.5 ИСО 13485, а требования к сотрудникам в подразделе 6.2 ИСО 13485.

Требования к ответственности управления описывают наделение полномочиями управления, защиту потребителя, политику качества, планирование, ответственность, полномочия и связь, а также пересмотр управления.

В разработку, валидацию и текущий контроль процесса стерилизации могут быть вовлечены несколько отдельных участников, каждый из которых несет ответственность за определенные элементы. Настоящий стандарт требует, чтобы участник, принимающий частичную ответственность, был определен, а сфера его ответственности была документирована. Такое определение полномочий и ответственности документируется в системах управления качеством указанных участников. От участника, принимающего ответственность за определенные элементы, требуется поручить эти элементы компетентному персоналу, чья компетентность подтверждена соответствующим обучением и квалификацией.

В радиационной стерилизации могут быть два основных вовлеченных участника: первичный производитель и оператор облучателя. Оператором облучателя может быть специализированный контрагент, предоставляющий услуги по стерилизации, либо часть фирмы первичного производителя. В этих случаях первичный производитель и оператор облучателя имеют собственные системы управления качеством, а полномочия и ответственность определены в контракте или техническом соглашении. Ниже приведены некоторые главные виды ответственности, которые могут быть наложены на первичного производителя и оператора облучателя:

a) Для первичного производителя:

- определение стерилизующей дозы;
- разработка семейств продукции;
- определение максимально допустимой дозы;
- аттестация эксплуатируемого оборудования;
- управление производственными процессами, включая соответствие продукции, предоставляемой оператору облучателя, техническим требованиям, например, по плотности продукции, ее ориентации, размерам;
- проверка технических требований, предоставленных оператору облучателя;
- контроль за изменениями в продукции и их включение в отчет о параметрах продукции, которые влияют на категории обработки;
- контроль продукции с маркировкой «Стерильно» перед проведением стерилизации;
- выпуск продукции.

b) Для оператора облучателя:

- аттестация установленного оборудования;
- аттестация работающего оборудования;
- контроль процесса облучения;
- контроль изменений в облучателе;
- сертификация дозы облучения;
- разработка категорий обработки.

А.4.3 Реализация продукции

Примечание — В ИСО 13485 требования к реализации продукции рассматриваются применительно ко всему жизненному циклу продукции, включая определение требований потребителя, конструирование и разработку, покупку, контроль продукции, калибровку средств измерения.

А.4.3.1 Требования к покупке приведены в подразделе 7.4 ИСО 13485. В частности, необходимо отметить, что требования в пункте 7.4.3 ИСО 13485 к проверке приобретенной продукции применимы ко всей продукции и услугам, полученным от сторонних организаций.

А.4.3.2 Требования к идентификации и истории производства продукции приведены в пункте 7.5.3 ИСО 13485.

А.4.3.3 Требования к калибровке средств измерения приведены в подразделе 7.6 ИСО 13485.

А.4.3.4 Руководство по вопросам дозиметрии в радиационной стерилизации приведено в ИСО 11137-3.

А.4.4 Измерение, анализ и исправление. Управление несоответствующей продукцией

Процедуры управления несоответствующей продукцией и корректирующие действия приведены в пунктах 8.3 и 8.5.2 ИСО 13485 соответственно.

В ИСО 13485 требования к измерению, анализу и исправлению рассматриваются применительно к текущему контролю процесса, управлению несоответствующей продукцией, анализу данных и исправлению (включая корректирующие и предупредительные действия).

А.5 Составление технических требований на стерилизующий агент

А.5.1 Стерилизующий агент

Оценка возможности электронов или рентгеновских лучей с уровнем энергии выше указанного образовывать в облученной продукции [радиоактивные] радионуклиды должна быть основана на имеющейся литературе, измерении наведенной радиоактивности и/или моделировании наведенной радиоактивности.

Пример оценки с использованием как экспериментального, так и теоретического подхода см. [21]. В данной работе приведены измеренные и расчетные величины наведенной радиоактивности во многих материалах, используемых в медицинских изделиях и облученных рентгеновскими лучами, генерированными электронным пучком с энергией электронов 7,5 МэВ, с дозами облучения до 50 кГр. Такими материалами являются:

a) материалы с крайне малой способностью становиться радиоактивными [(неметаллические) материалы на основе углеводородов, например, полиэтилен и полистирол];

b) материалы с заметным, хотя и малым, возможным уровнем наведенной радиоактивности (например, нержавеющая сталь и бронза);

c) материалы со сравнительно высоким возможным уровнем наведенной радиоактивности, требующие детальной оценки (например, тантал).

Материалы, не исследованные в указанной работе Грегора, могут потребовать детального изучения наведенной радиоактивности (например, серебро и золото).

А.5.2 Микробоцидная эффективность

Руководство отсутствует.

А.5.3 Влияние материалов

Руководство отсутствует.

А.5.4 Вопросы охраны окружающей среды

Принципы системы управления охраной окружающей среды можно применять и к процессу радиационной стерилизации. Технические требования к системе управления охраной окружающей среды приведены в ИСО 14001. Руководство по разработке оценки жизненного цикла изделия приведено в ИСО 14040. Оценка должна быть выполнена с учетом всех взрывоопасных и горючих свойств облучаемых материалов.

А.6 Составление технических требований на процесс и оборудование

Примечание — Целью настоящего раздела является определение применяемого в процессе стерилизации оборудования и его работы.

А.6.1 Руководство отсутствует.

А.6.2 Руководство отсутствует.

А.7 Определение продукции

Примечание — Целью настоящего раздела является определение стерилизуемой продукции и ее микробиологических свойств до стерилизации.

А.7.1 Руководство отсутствует.

А.7.2 Руководство отсутствует.

А.7.3 Целью является демонстрация того, что уровень бионагрузки низок и стабилен, с учетом свойств сырья, упаковки продукции и предстерилизационных процедур. Как правило, это достигается применением системы управления качеством по ИСО 13485 на протяжении всего цикла производства медицинского изделия.

А.7.4 См. ИСО 11137-2, раздел 4.

А.7.5 В радиационной стерилизации критерии оценки продукции, для ее включения в категории обработки, имеют свои особенности и не всегда применимы в других методах стерилизации (например, оксидом этилена или влажным теплом).

Гамма- и рентгеновские облучатели для текущей обработки продукции обычно предполагают наличие большого количества контейнеров для облучения. Влияние продукции, находящейся в соседних контейнерах, на дозу определяется во время топографирования дозы при аттестации действующего оборудования и предоставляет информацию о видах продукции, которые можно обрабатывать одновременно. Обычно информация, полученная во время топографирования дозы, применяется также для оценки продукции с целью ее включения в категорию обработки при планировании обработки продукции оператором облучателя.

Для гамма- и рентгеновских облучателей двумя главными критериями при оценке продукции для ее включения в категорию обработки являются допустимость одинаковой дозы (стерилизующей дозы и максимально допустимой дозы) и характеристики поглощения дозы (например, плотность и схема загрузки). В общем случае, продукция включается в категорию обработки, если возможна ее обработка при одной и той же установке таймера и при этом не нарушаются установленные пределы дозы внутри категории обработки. Необходимо провести топографирование дозы для любой продукции, предполагаемой к включению в категорию обработки, если такое топографирование не проводилось при аттестации действующего оборудования.

Для электронно-лучевых облучателей во время аттестации эксплуатируемого оборудования выполняется больше исследований по топографированию дозы для индивидуальных видов продукции, чем для рентгеновских или гамма-облучателей. Однако, для уменьшения необходимого объема топографирования дозы продукцию можно сгруппировать в категории обработки. Группирование продукции в категории возможно только в том случае, если продукция, ее упаковка и схема загрузки в контейнеры для облучения позволяют обрабатывать продукцию при одинаковых параметрах процесса, без превышения пределов дозы, установленных для определенной категории обработки. Необходимо учитывать количество, распределение и ориентацию продукции в контейнере для облучения, а также ее плотность и распределение массы.

Изменение переменных параметров, связанных с продукцией и влияющих на дозу, полученную продукцией, и на технические характеристики процесса, может изменить основание для включения продукции в ту или иную категорию обработки; если это случается, необходимо установить новую категорию обработки. Примерами таких переменных параметров, связанных с продукцией, могут служить:

a) размеры коробки;
b) вес коробки с продукцией;
c) ориентация продукции в коробке;
d) количество единиц продукции в коробке;
e) стерилизующая доза;
f) максимально допустимая доза.

А.7.6 Периодическая экспертиза категорий обработки обычно проводится ежегодно.

А.8 Определение процесса

Примечание — Целью определения процесса является установление максимально допустимой дозы и стерилизующей дозы процесса стерилизации, необходимого для определенной продукции (см. раздел 7).

А.8.1 Определение максимально допустимой дозы

А.8.1.1 Обеспечение качества, безопасности и работоспособности продукции на протяжении определенного срока службы должно начинаться с выбора подходящих материалов (см. [16]). Обычно, при разработке программы испытаний необходимо оценить следующие переменные факторы:

- сырье;
- производственные процессы;
- дозу радиации;
- тип радиации;
- условия хранения после облучения.

Программа должна включать оценку функциональности и безопасности, в том числе биологической безопасности (см. [3]), с применением соответствующих испытаний со специальными критериями приемки.

Доза, определенная в результате программы испытаний, используется для определения максимально возможной дозы для продукции.

Следующим необходимым шагом программы испытаний является получение достаточного подтверждения того, что продукция будет отвечать критериям приемки на протяжении определенного срока ее службы. Один метод, разработанный с целью более быстрого получения этой информации, чем при опыте эксплуатации в реальном времени, заключается в применении программы ускоренного старения. Неблагоприятные эффекты в продукции под воздействием радиации развиваются быстрее при повышенных температурах, и имеются работы, связывающие изменения при повышенных температурах с изменениями, возникающими в реальном времени (см. [16]). Тем не менее, ускоренное старение не является заменой старению в реальном времени.

Дополнительное руководство по дозиметрии можно получить в ИСО 11137-3, раздел 6.

А.8.1.2 Руководство по дозиметрическим вопросам радиационной стерилизации приведено в ИСО 11137-3.

А.8.2 Определение стерилизующей дозы

А.8.2.1 См. ИСО 11137-2.

А.8.2.2 Что касается 8.2.2, перечисление а), для определения стерилизующей дозы в соответствии с этим подходом можно применить следующее:

1) для определения стерилизующей дозы продукции со средним значением бионагрузки не менее 0,1 можно использовать знание количества и устойчивости микроорганизмов, составляющих бионагрузку (см. ИСО 11137-2, раздел 7);

2) для определения стерилизующей дозы продукции с любым средним значением бионагрузки можно использовать знание устойчивости микроорганизмов, составляющих бионагрузку (см. ИСО 11137-2, раздел 8).

Что касается 8.2.2, перечисление b), то в разделе 9 ИСО 11137-2 приведены соответствующие методы обоснования дозы 25 кГр для продукции со средней бионагрузкой не более 1000 или дозы 15 кГр для продукции со средней бионагрузкой не более 1,5.

А.8.2.3 Руководство отсутствует.

А.8.3 Установление максимально допустимой дозы и стерилизующей дозы

Руководство отсутствует.

А.8.4 Перенос значений максимально допустимой, проверочной и стерилизующей дозы с одного источника облучения на другой

А.8.4.1 Перенос значений максимально допустимой дозы

Оценка обоснованности максимальной допустимой дозы для иного источника излучения, чем тот, на котором она была определена первоначально, должна принимать во внимание мощность дозы излучения и температуру продукции во время облучения. Например, чем выше мощность дозы излучения, тем меньше нежелательное воздействие на продукцию. Продукция, аттестованная при низкой мощности дозы (гамма- или рентгеновское излучение) обычно требует минимальной аттестации для подтверждения совместимости материала при более высокой мощности дозы (электронный пучок). И наоборот, материал, аттестованный при высокой мощности дозы излучения, может потребовать более обстоятельной аттестации при применении низкой мощности дозы.

Если мощности дозы излучения и температуры продукции в источниках излучения одинаковых типов эквивалентны, то перенос значений максимальной допустимой дозы между ними является уместным.

А.8.4.2 Перенос значений проверочной или стерилизующей дозы

А.8.4.2.1 Сложным вопросом является перенос между источниками излучения разных типов с сильно различающимися мощностями дозы излучения, результатом чего может стать неодинаковая микробицидная эффективность. Чтобы перенос был обоснован, необходимым условием является доказательство того, что изменение мощности дозы излучения не влияет на микробицидную эффективность.

А.8.4.2.2 Экспериментальный опыт показывает, что если облучение проводится в «сухих» условиях, микробицидная эффективность не зависит от рабочих параметров источников, поэтому перенос возможен.

Что касается пункта 8.4.2.2, перечисление b), то при переносе между источниками разных типов различие в мощности дозы излучения имеет большое значение – мощность дозы может изменить микробицидную эффективность. Такое сравнение мощностей дозы излучения с целью показать, что перенос не влияет на микробицидную

эффективность, должно быть дополнено проведением успешного эксперимента с проверочной дозой (см. ИСО 11137-2) на источнике излучения, для которого рассматривается перенос.

А.8.4.2.3 Чтобы перенос был обоснован, необходимым условием является доказательство того, что изменение мощности дозы излучения не влияет на микробицидную эффективность. Имеющийся экспериментальный опыт показывает, что если облучение проводится в присутствии жидкой воды, на микробицидную эффективность могут влиять рабочие характеристики источников излучения, поэтому возможны ограничения на перенос. Указанное доказательство необходимо дополнить проведением успешного эксперимента с проверочной дозой на источнике излучения, для которого рассматривается перенос (см. ИСО 11137-2).

А.9 Валидация

Примечания

1 Применительно к настоящему стандарту, валидация включает в себя не менее трех основных элементов: аттестации установленного, действующего и эксплуатируемого оборудования.

2 В случае, если установка оборудования или введение новых единиц оборудования являются существенными, сначала определяют и документируют требования пользователя. После определения потенциальных поставщиков оборудования его технические характеристики и схема расположения официально анализируются на соответствие требованиям пользователей и наличие любых выявленных противоречий. Этот процесс обычно называют аттестацией проекта (АП). Настоящий стандарт не содержит требований к АП.

А.9.1 Аттестация установленного оборудования

Аттестация установленного оборудования (АУО) выполняется для демонстрации того, что стерилизационное оборудование и любые вспомогательные изделия поставлены и установлены в соответствии с их техническими требованиями.

АУО начинается с разработки документации, описывающей проект и требования по монтажу (см. также А.9, примечание 2). АУО должна основываться на письменных требованиях. Конструкция и монтаж должны быть оценены на соответствие этим требованиям. В документацию АУО должны быть включены чертежи и деталировка всех конструкционных материалов, размеров и допусков на оборудование, коммуникаций и электропитания.

АУО должна быть завершена до начала проведения аттестации действующего оборудования.

Радиационные заводы, которые работали до публикации ИСО 11137, могут не иметь протоколов изменений в облучателе, сделанных во время монтажа. Ретроспективная разработка таких протоколов не требуется.

А.9.2 Аттестация действующего оборудования

По дозиметрическим вопросам радиационной стерилизации см. ИСО 11137-3.

А.9.3 Аттестация эксплуатируемого оборудования

АЭО является стадией валидации, использующей определенную продукцию для подтверждения того, что оборудование постоянно работает согласно заранее заданным критериям, обеспечивает облучение дозами в установленном диапазоне доз и поэтому выдает продукцию, отвечающую установленным требованиям к стерильности.

По дозиметрическим вопросам радиационной стерилизации см. ИСО 11137-3.

Что касается 9.3.2, перечисление b), то ориентация продукции внутри упаковки является критичной при электронно-лучевой обработке. Более того, ориентация может быть критичной также при гамма- и рентгеновской обработке, если плотность может влиять на распределение дозы (например, контейнеры с жидкостями или металлические имплантанты бедренной кости).

Что касается 9.3.2, перечисление c), если система применяется для фиксации продукции в контейнере для облучения, в технические требования необходимо включить описание используемых материалов и метода фиксации.

А.9.4 Анализ и утверждение валидации

Данная стадия включает в себя анализ данных валидации и его документирование с целью подтверждения приемлемости процесса стерилизации и разработки и утверждения технических требований процесса.

А.10 Текущий контроль и управление

Примечание — Целью текущего контроля и управления является демонстрация того, что на продукцию оказал воздействие валидированный и установленный процесс стерилизации.

А.10.1 Руководство отсутствует.

А.10.2 ИСО 13485 содержит требования к сохранности продукции и обращению с ней.

А.10.3 При разделении продукции можно предусмотреть:

a) физическое разделение продукции;

b) применение надежной инвентаризационной контрольной системы. Частью этой процедуры может быть использование этикеток и/или штампов.

А.10.4 Руководство отсутствует.

А.10.5 Если продукция во время обработки может непреднамеренно перемещаться внутри контейнера для облучения и таким образом влиять на распределение дозы, то для его предотвращения продукция должна быть зафиксирована с применением упаковочного материала.

А.10.6 Анализ результатов текущего контроля параметров процесса и текущей дозиметрии используется для подтверждения того, что продукция была обработана в соответствии с техническими требованиями. Если

результаты измерений вышли за установленные пределы, то в анализ должны быть включены действия, которые необходимо предпринять.

Для результатов измерений, вышедших за установленные пределы, должны быть документированы и выполнены процедуры, описывающие необходимые в таких случаях действия (например, повторная обработка, проверка надежности неудовлетворительных показаний, выгрузка продукции, необходимость дополнительной обработки).

Облучатели с электронным пучком различаются по своим характеристикам и по способам текущего контроля. Относительный вклад контроля рабочих параметров и выполнения текущей дозиметрии в обеспечение стабильности воздействия стерилизующей дозы на продукцию различен для разных облучателей. Оператор облучателя должен разработать процедуру текущего контроля, включающую текущий контроль рабочих параметров и выполнение текущей дозиметрии, который обеспечит необходимое подтверждение того, что процесс стерилизации выполняется должным образом.

А.10.7 По дозиметрическим вопросам радиационной стерилизации см. ИСО 11137-3.

А.10.8 Руководство отсутствует.

А.10.9 Руководство отсутствует.

А.10.10 Анализ результатов текущего контроля параметров процесса и текущей дозиметрии используется для подтверждения того, что продукция была обработана в соответствии с техническими требованиями. Если процесс был прерван, то в анализ должны быть включены действия, которые необходимо предпринять.

Отклонения от нормальных рабочих условий (такие, как отключение энергии или неправильное движение конвейера) должны приводить к немедленному прерыванию процесса и автоматическому переводу источника в режим безопасного хранения. Должны быть документированы причины прерывания процесса и его длительность, а также документированы и выполнены процедуры повторного пуска.

В случае отказа облучателя или конвейерной системы необходимо следовать документированной процедуре, чтобы результатом последующих действий стала продукция, получившая стерилизующую дозу, и чтобы при этом максимально допустимая доза не была превышена.

Если прерывание процесса происходит с продукцией, не способной поддерживать микробиологический рост, и при этом движение продукции в облучателе прекращается, то такое прерывание обычно не требует действий. Тем не менее, такие прерывания процесса должны быть документированы и проанализированы, чтобы убедиться в достоверности дозиметрических измерений.

Если прерывание процесса происходит с продукцией, способной поддерживать микробиологический рост, то в технической документации на процесс указываются:

- максимальное время, которое может пройти между завершением изготовления продукции и завершением ее стерилизационной обработки;
- условия хранения и транспортирования, которые необходимо поддерживать в течение этого времени.

Максимальное время и условия выбираются такими, чтобы микробиологическое качество продукции не ухудшало ее стерильность. Если прерывание процесса происходит во время стерилизации и длится дольше установленного времени, следует рассмотреть его влияние на микробиологическое качество продукции и выполнить соответствующие действия. Это может потребовать выгрузки продукции.

Если отклонение в процессе приводит к уменьшению полученной дозы по сравнению с требуемой, продукция может быть облучена дополнительной дозой, если:

a) была принята во внимание способность продукции поддерживать микробиологический рост;

b) облучение дополнительной дозой возможно таким образом, чтобы обеспечить в сумме достижение минимальной дозы, но при этом не превысить максимально допустимую дозу.

Дополнительное руководство см. в ИСО 11137-3.

По дозиметрическим вопросам см. ИСО 11137-3.

А.10.11 Руководство отсутствует.

А.11 Выпуск продукции после стерилизации

Руководство отсутствует.

А.12 Поддержание эффективности процесса

А.12.1 Демонстрация сохранения эффективности

А.12.1.1 Общие сведения

Чтобы стерилизующая доза оставалась действительной, продукция должна изготавливаться в контролируемых условиях, дающих стабильную по количеству и типам микроорганизмов бионагрузку. Для демонстрации постоянной действительности стерилизующей дозы проводятся аудиты стерилизующей дозы через заранее определенные интервалы времени.

Установленные максимальные интервалы времени основаны на:

a) опыте, приобретенном в экспериментах по установке дозы;

b) необходимости обнаруживать изменения в производственных процессах и материалах и на принятии консенсуса о степени риска, связанного с частотой поиска таких изменений;

c) возможности сезонных или других изменений микробиологического качества материалов или производственных условий;

d) общепринятой частоте повторной валидации процесса стерилизации.

А.12.1.2 Частота определения бионагрузки

А.12.1.2.1 Руководство отсутствует.

А.12.1.2.2 Руководство отсутствует.

А.12.1.2.3 Руководство отсутствует.

А.12.1.2.4 Руководство отсутствует.

А.12.1.2.5 При установлении предела бионагрузки с целью демонстрации постоянной эффективности стерилизующей дозы этот предел должен быть установлен на основе серии опытов с превышением предела бионагрузки до достижения установленных требований к стерильности. См. также в ИСО 11737-1 информацию о стабилизации пределов бионагрузки для других целей.

А.12.1.3 Частота аудитов стерилизующей дозы

А.12.1.3.1

a) Исторически сложилось, что трехмесячный интервал используют для определения сезонных отклонений в бионагрузке. Продукция, произведенная в контролируемых условиях, может не показать сезонных отклонений в бионагрузке. Если контроль бионагрузки по количеству и типам микроорганизмов показывает отсутствие сезонных отклонений, то можно рассмотреть вопрос о снижении частоты аудитов дозы. Такой анализ должен включать вопросы обработки и текущего контроля, установленные в 12.1.3. Следует отметить, что необходимо рассмотреть все отмеченные вопросы, хотя не обязательно все из них потребуют определенных действий или будут иметь одинаковый вес (т. е. будут одинаково важны).

b) Руководство отсутствует.

А.12.1.3.2 По мере накопления опыта работы с продукцией и ее изготовления происходит увеличение интервала времени между проведением аудитов стерилизующей дозы (сначала с интервалом в три месяца, затем шесть месяцев и, наконец, двенадцать месяцев).

Следует понимать, что уменьшение частоты проведения аудита стерилизующей дозы со временем приводит к уменьшению возможности выявления изменений в производственном процессе. Следовательно, на этот эффект всегда необходимо обращать внимание до того, как уменьшить частоту аудита.

А.12.1.3.3 Руководство отсутствует.

А.12.1.3.4 Руководство отсутствует.

А.12.1.3.5 Руководство отсутствует.

А.12.2 Повторная калибровка

Руководство отсутствует.

А.12.3 Обслуживание оборудования

При анализе протоколов обслуживания его график и процедуры должны пересматриваться в той мере, чтобы полученная об оборудовании информация была применена по назначению.

А.12.4 Повторная аттестация оборудования

Интервалы между повторными аттестациями облучателя должны выбираться такими, чтобы обеспечить постоянную работу облучателя в пределах технических требований. Для гамма-облучателей повторная аттестация обычно проводится вместе с пополнением источников. Для электронно-лучевых и рентгеновских облучателей повторная аттестация обычно проводится ежегодно, но некоторые части аттестации проводятся с более короткими интервалами времени в пределах годового цикла. Если измерения при АУО и АДО показали, что состояние облучателя изменилось, то может потребоваться повторная АЭО.

А.12.5 Оценка изменений

А.12.5.1 Для гамма-облучателей примерами изменений, после которых должна быть выполнена АДО, являются:

- пополнение источника;
- изменения в геометрии и положении источника;
- изменения в конвейере;
- изменение маршрута продукции;
- изменение в контейнере для облучения.

Степень проведения АДО зависит от типа и степени изменения (см. таблицу А.1).

Для электронно-лучевых облучателей примерами изменений, после которых должна быть выполнена АДО, являются:

- изменения в конвейере;
- увеличение максимальных проектных размеров контейнера для облучения;
- ремонт или замена сканирующего магнита [магнита развертки];
- ремонт или замена отклоняющего магнита;
- ремонт или замена магнита, обеспечивающего параллельность пучка (фокусирующего);
- изменения в элементах облучателя, создающих эффект рассеяния.

Степень проведения АДО зависит от типа и степени изменения (см. таблицу А.2). Например, увеличение максимальных проектных размеров контейнера для облучения потребует полной повторной аттестации, в то время как после замены части конвейера может потребоваться только подтверждение надлежащей работы конвейера.

Для рентгеновских облучателей примерами изменений, после которых должна быть выполнена АДО, являются:

- изменения в конвейере;
- увеличение максимальных проектных размеров контейнера для облучения;
- ремонт или замена сканирующего магнита [магнита развертки];
- ремонт или замена отклоняющего магнита;
- ремонт или замена магнита, обеспечивающего параллельность пучка;
- изменения в элементах облучателя, создающих эффект рассеяния;
- изменения в мишени рентгеновских лучей [в антикатоде рентгеновской трубки].

Степень проведения АДО зависит от типа и степени изменения (см. таблицу А.3). Например, увеличение максимальных проектных размеров контейнера для облучения потребует полной повторной аттестации, в то время как после замены части конвейера может потребоваться только подтверждение надлежащей работы конвейера.

А.12.5.2 Руководство отсутствует.

Таблица А.1 — Руководство по аттестации изменений в гамма-облучателе

Изменение в облучателе	АУО	АДО			
	Монтажные испытания и документация на оборудование	Испытание оборудования	Калибровка оборудования	Топографирование дозы облучателя	Тип топографирования дозы
Добавление, удаление или перекомпоновка радионуклида	√			√	Гомогенный материал до проектных пределов
Изменение конструкции носителя/контейнера для облучения	√	√		√	Гомогенный материал до проектных пределов
Снятие или перемещение подвесного конвейера внутри камеры облучения	√	√		√	Гомогенный материал до проектных пределов
Снятие или перемещение устройств остановки на критическом маршруте продукции	√	√		√	Гомогенный материал до проектных пределов
Снятие или перемещение устройств остановки вне критического маршрута продукции	√	√			
Замена кабелей в источнике	√	√			
Изменение проекта системы движения источника	√			√	Переходная доза
Изменение проекта, влияющее на расстояние от источника до продукции	√	√		√	Гомогенный материал до проектных пределов. Переходная доза
Изменение проекта системы шасси источника	√	√		√	Гомогенный материал до проектных пределов
Изменение типа таймера цикла в облучателе	√	√	√		
Изменение типа приборов текущего контроля радиационной безопасности облучателя	√	√	√		
Изменение типа приборов текущего контроля воды в резервуаре облучателя	√	√	√ (если применимо)		

Примечания

1 Добавление радионуклида без изменения геометрии источника может потребовать выполнения только части гомогенного топографирования дозы с целью подтверждения результатов математического моделирования или целей изменения, в то время как добавление радионуклида с изменением геометрии источника может потребовать полного гомогенного топографирования дозы с повторением всех карт дозы, а также некоторых вспомогательных исследований, таких как загрузка по центру или частичная загрузка.

2 До получения результатов АДО (например, проверки положения источника), после замены кабелей источника может потребоваться топографирование дозы облучателя.

3 Результаты топографирования дозы при АДО могут привести к повторению АЭО.

Таблица А.2 — Руководство по аттестации изменений в электронно-лучевом облучателе

Изменение в облучателе	АУО	АДО			
	Монтажные испытания и документация на оборудование	Испытание в действии	Калибровка оборудования	Топографирование дозы облучателя	Тип топографирования дозы
Механическая регулировка ускорителя	√			√	Равномерность сканирования в направлении сканирования пучка и глубина проникновения дозы в направлении пучка
В системах управляющих и фокусирующих магнитов	√			√	Равномерность сканирования в направлении сканирования пучка и глубина проникновения дозы в направлении пучка
В системах отклоняющих магнитов	√		√	√	Равномерность сканирования в направлении сканирования пучка и глубина проникновения дозы в направлении пучка
Система текущего контроля тока пучка	√		√	√	Равномерность сканирования в направлении движения продукции
В системе магнитов сканирования	√		√	√	Равномерность сканирования в направлении сканирования пучка
В схемотехнике текущего контроля и/или управления скоростью конвейера	√		√	√	Равномерность сканирования в направлении движения продукции. Испытание с прерыванием процесса
В двигателях, ремнях и редукторах конвейерной системы	√	√			
Примечание — Результаты топографирования дозы при АДО могут привести к повторению АЭО.					

Таблица А.3 — Руководство по аттестации изменений в рентгеновском облучателе

Изменение в облучателе	АУО	АДО			
	Монтажные испытания и документация на оборудование	Испытание оборудования	Калибровка оборудования	Топографирование дозы облучателя	Тип топографирования дозы
Механическая регулировка ускорителя	√			√	Равномерность сканирования в направлении сканирования пучка и глубина проникновения дозы в направлении пучка
В системах управляющих и фокусирующих магнитов	√			√	Равномерность сканирования в направлении сканирования пучка и глубина проникновения дозы в направлении пучка
В системах отклоняющих магнитов	√		√	√	Равномерность сканирования в направлении сканирования пучка и глубина проникновения дозы в направлении пучка

Окончание таблицы А.3

Изменение в облучателе	АУО	АДО			
	Монтажные испытания и документация на оборудование	Испытание оборудования	Калибровка оборудования	Топографирование дозы облучателя	Тип топографирования дозы
Система текущего контроля тока пучка	√		√	√	Равномерность сканирования в направлении движения продукции
В системе магнитов сканирования	√		√		Равномерность сканирования в направлении сканирования пучка
В схемотехнике текущего контроля и/или управления скоростью конвейера	√		√	√	Равномерность сканирования в направлении движения продукции. Испытание с прерыванием процесса
В двигателях, ремнях и редукторах конвейерной системы	√	√			
Изменение конструкции носителя/контейнера для облучения	√	√		√	Равномерность сканирования в направлении движения продукции. Глубина проникновения дозы в направлении движения продукции
Снятие или перемещение конвейера внутри камеры облучения	√	√		√	Равномерность сканирования в направлении движения продукции. Глубина проникновения дозы в направлении движения продукции
Изменение проекта, влияющее на расстояние от источника до продукции	√	√		√	Равномерность сканирования в направлении движения продукции. Равномерность сканирования в направлении сканирования пучка. Глубина проникновения дозы в направлении движения продукции
Изменение типа приборов текущего контроля радиационной безопасности облучателя	√	√	√		
Замена, изменение конструкции или регулировка рентгеновской мишени (антикатода)	√	√		√	Равномерность сканирования в направлениях сканирования пучка и движения пучка. Равномерность сканирования в направлении движения продукции. Глубина проникновения дозы в направлении пучка
Примечание — Результаты топографирования дозы при АДО могут привести к повторению АЭО.					

Приложение В
(справочное)

Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам

Таблица В.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 10012-1	*
ИСО 11137-2: 2006	ГОСТ Р ИСО 11137-2—2009 Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Установление стерилизующей дозы
ИСО 11737-1	ГОСТ Р ИСО 11737-1—2000 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов в продукции
ИСО 11737-2:1995	ГОСТ Р ИСО 11737-2—2003 Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 2. Испытания на стерильность, выполняемые при валидации процессов стерилизации
ИСО 13485:2003	*
* Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном центре технических регламентов и стандартов.	

Библиография

[1] ИСО 9000:2005 Системы управления качеством. Основные понятия и словарь

[2] ИСО 9001:2000 Системы управления качеством. Требования

[3] ИСО 10993-1:2003 Биологическая оценка медицинских изделий. Часть 1. Оценка и испытания

[4] ИСО 11137:1995 Стерилизация медицинской продукции. Требования к валидации и текущему контролю. Радиационная стерилизация

[5] ИСО 11137-3:2006 Стерилизация медицинской продукции. Радиация. Часть 3. Руководство по дозиметрии

[6] ИСО/ТС 11139:2006 Стерилизация медицинской продукции. Словарь

[7] ИСО 11607-1 Упаковка для финишной стерилизации медицинских изделий. Часть 1. Требования к материалам, системам стерильного барьера и системам упаковывания

[8] ИСО 11607-2 Упаковка для финишной стерилизации медицинских изделий. Часть 2. Требования к валидации процессов формирования, склеивания и сборки

[9] ИСО 14001:2004 Системы управления охраной окружающей среды. Требования и руководство по применению

[10] ИСО 14040:1997 Управление охраной окружающей среды. Оценка срока службы. Принципы и структура

[11] Международный словарь основных и общих терминов в метрологии (VIM). 2-е изд., 1993 Женева

[12] ИСО 22442-1 (не опубликован) Медицинские изделия, содержащие животные ткани и их производные. Часть 1. Применение управления риском

[13] ИСО 22442-2 (не опубликован) Медицинские изделия, содержащие животные ткани и их производные. Часть 2. Контроль источников, сбора и обращения

[14] ИСО 22442-3 (не опубликован) — Медицинские изделия, содержащие животные ткани и их производные. Часть 3. Валидация удаления и/или инактивации вирусов и агентов трансмиссивной губчатой энцефалопатии TSE

[15] ЕН 556-1:2001 — Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям, подлежащим маркировке «СТЕРИЛЬНО». Часть 1. Требования к финишной стерилизации медицинских изделий

[16] AAMI TIR17:1997 — Радиационная стерилизация. Аттестация материалов

[17] ANSI/AAMI ST67:2003 — Стерилизация медицинских изделий. Требования к продукции с маркировкой «Стерильно»

[18] ANSI/HGB N43.10—2001 — Безопасное проектирование и применение панорамных гамма-облучателей с влажным хранением источника (Категории IV) и гамма-облучателей с сухим хранением источника (Категории II). Общество физики здоровья, Маклин, Вайоминг, США, 2001

[19] МАГАТЭ, Серия Безопасность, № 107. Радиационная безопасность предприятий гамма- и электронного облучения. Вена, 1992

[20] Рабочая группа по всемирной гармонизации (GHTF). Группа изучения № 1 (SG1). Документ NO29R16:2005 — Информационный документ, рассматривающий определение термина «Медицинское изделие»

[21] Грегор О., Клеланд М. Р., Миттендорфер Й., Ван дер Донкт М., Мейсснер Й. Радиологическая безопасность медицинских изделий, стерилизованных рентгеновскими лучами с энергией 7,5 М.эВ. — Радиационная физика и химия, 67, Выпуск 2, июнь 2003, стр. 149—167

УДК 615.478.73 : 006.354 ОКС 11.080 Р26 ОКП 94 5120

Ключевые слова: стерилизация, медицинская продукция, радиационная стерилизация, валидация

Редактор *Н.О. Грач*
Технический редактор *Н.С. Гришанова*
Корректор *М.С. Кабашова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 03.11.2009. Подписано в печать 07.12.2009. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал. Печать офсетная. Усл. печ. л. 3,72. Уч.-изд. л. 3,65. Тираж 91 экз. Зак. 835.

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.

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

Набрано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» на ПЭВМ.
Отпечатано в филиале ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» — тип. «Московский печатник», 105062 Москва, Лялин пер., 6.

gost.e-ecolog.ru