ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО 13408-6— 2009

Асептическое производство медицинской продукции

Часть 6

ИЗОЛИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ

ISO 13408-6:2005
Aseptic processing of health care products — Part 6: Isolator systems (IDT)

Издание официальное

БЗ 6—2009/279

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

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

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 октября 2009 г. № 446-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ИСО 13408-6:2005 «Асептическое производство медицинской продукции. Часть 6. Изолирующие системы» (ISO 13408-6:2005 «Aseptic processing of health care products — Part 6. Isolator systems»).

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

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 . . . 1
3 Термины и определения . . . 1
4 Элементы системы качества . . . 2
4.1 Общие положения . . . 2
4.2 Ответственность руководства . . . 3
4.3 Проектирование . . . 3
4.4 Измерительные приборы и системы . . . 3
5 Разработка изолирующих систем . . . 3
5.1 Общие положения . . . 3
5.2 Типы изоляторов . . . 3
5.3 Материалы для изолятора . . . 3
5.4 Системы обеспечения воздухом . . . 4
5.5 Средства доступа в изолятор . . . 4
5.6 Вспомогательное оборудование . . . 5
6 Требования к помещениям и оборудованию . . . 5
6.1 Классификация помещений . . . 5
6.2 Технологические среды и энергоносители . . . 5
7 Эксплуатация изолятора . . . 6
7.1 Требования к процессу (продукту) . . . 6
7.2 Эргономические требования . . . 6
7.3 Очистка . . . 6
7.4 Дезинфекция (стерилизация) . . . 6
8 Аттестация (испытания) . . . 8
8.1 Общие положения . . . 8
8.2 Аттестация проекта . . . 8
8.3 Аттестация установленного оборудования . . . 8
8.4 Аттестация в оснащенном состоянии . . . 9
8.5 Аттестация в эксплуатации . . . 9
8.6 Рассмотрение и утверждение результатов аттестации . . . 10
8.7 Повторная аттестация . . . 10
9 Текущий контроль . . . 11
9.1 Инструкции . . . 11
9.2 Герметичность системы . . . 11
9.3 Контроль процесса дезинфекции (стерилизации) . . . 11
9.4 Контроль окружающей среды . . . 11
9.5 Контроль изменений . . . 11
9.6 Техническое обслуживание и калибровка приборов . . . 11
10 Обучение персонала . . . 12
Приложение А (справочное) Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам . . . 13
Библиография . . . 14

Введение

При производстве стерильной медицинской продукции используют соответствующие аттестованные методы. Если продукция должна быть стерильной, но не подлежит финишной стерилизации, используют асептические процессы. Это относится к асептическому приготовлению и наполнению растворами, суспензиями, эмульсиями и твердыми веществами, а также к асептическим операциям обращения, передачи и наполнения теми продуктами, которые не подлежат финишной стерилизации.

Проведение асептического процесса требует тщательности и ответственности. Чтобы обеспечить получение стерильного конечного продукта, производители должны использовать аттестованные системы и подготовленный персонал, контролируемую производственную среду и процессы, имеющие полную и систематизированную документацию.

ИСО 13408-6 подготовлен Техническим комитетом ИСО/ТК 198 «Стерилизация медицинской продукции».

ИСО 13408 состоит из следующих частей под общим названием «Асептическое производство медицинской продукции»:

- часть 1: Общие требования;
- часть 2: Фильтрация;
- часть 3: Лиофилизация;
- часть 4: Технология очистки на месте;
- часть 5: Стерилизация на месте;
- часть 6: Изолирующие системы.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Асептическое производство медицинской продукции

Часть 6

ИЗОЛИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ

Aseptic processing of health care products.
Part 6. Isolator systems

Дата введения — 2010—09—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования к изолирующим системам и методам аттестации, дезинфекции, стерилизации, оборудованию и системам контроля, используемым при асептическом производстве медицинской продукции.

Требования стандарта распространяются на изоляторы, предназначенные для обеспечения асептических условий, а также для работы с опасными материалами.

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

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте приведены ссылки на следующие международные стандарты:

ИСО 13408-1:1998 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 1. Общие требования

ИСО 13408-4:2005 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 4. Очистка на месте

ИСО 13408-5:2006 Асептическое производство медицинской продукции. Часть 5. Стерилизация на месте

ИСО 14644-7:2004 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 7. Изолирующие устройства (укрытия с чистым воздухом, боксы передаточные, изоляторы и мини-окружения)

ИСО/МЭК 90003:2004 Программное обеспечение. Руководство по применению ISO 9001:2000 к компьютерным программам

3 Термины и определения

Термины и определения, используемые в настоящем стандарте, соответствуют приведенным в ИСО 13408-1.

3.1 **дезинфекция** (bio-decontamination): Удаление микробных загрязнений или уменьшение их до приемлемого уровня.

3.2 **аттестация проекта** (design qualification): Документированное подтверждение того, что выполненный проект помещений, оборудования или систем соответствует своему назначению.

3.3 **изолятор** (isolator): Герметизированная конструкция, способная предотвратить попадание загрязнения внутрь путем полного физического разделения внутренней и наружной сред, позволяющая проводить дезинфекцию внутренней среды.

Издание официальное

Примечания

1 Размеры изолятора могут быть от небольшого бокса до большой комнаты.

2 Физическое разделение может обеспечиваться сплошной оболочкой, полностью окружающей внутреннее пространство, в котором исключаются любые нарушения целостности и проникание загрязнений внутрь предотвращается с помощью физических средств. Примером таких физических средств могут служить воздушные шлюзы для передачи стерильных или дезинфицированных предметов, поток прошедшего через HEPA фильтры или стерильного воздуха, высокая скорость воздуха, удаляемого через отверстия с минимальным размером. Абсолютный физический барьер должен постоянно отделять операторов от внутреннего пространства изолятора.

3.4 **изолирующая система** (isolator system): Изолятор с передаточными устройствами и вспомогательное оборудование, используемые для проведения асептического процесса.

3.5 **тест на утечку** (leak test): Метод количественного определения скорости утечки при воспроизводимых условиях испытаний.

3.6 **документ, характеризующий опасность материалов** (material safety data sheet): Документ, содержащий данные о свойствах материалов, их потенциальной опасности для людей и окружающей среды, мерах предосторожности при обращении с ними и способах их удаления.

3.7 **оценка риска** (risk assessment): Процесс анализа и оценки риска.

[ИСО 14971:2000, пункт 2.15].

3.8 **изолирующее устройство** (separative device): Оборудование, использующее конструктивные и динамические средства для создания надежного разделения внутреннего и внешнего пространств в определенном объеме.

Примечание — Примерами некоторых промышленных изолирующих устройств являются укрытия с чистым воздухом, ограждаемые пространства, перчаточные боксы, изоляторы и мини-окружения.

[ИСО 14644-7:2004, пункт 3.17]

Примечание — Для асептического производства примерами изолирующих устройств могут служить «мышиная щель» и зона охлаждения.

3.9 **окружающее пространство** (surrounding environment): Контролируемая зона, имеющая определенные характеристики, для которых аттестована и эксплуатируется изолирующая система.

3.10 **передаточное устройство** (transfer device): Устройство, позволяющее перемещать материал внутрь или наружу изолятора с уменьшением риска попадания нежелательного вещества внутрь изолятора или его выхода наружу.

[ИСО 14644-7:2004, пункт 3.18].

Примечание — Примерами могут служить передаточный изолятор, передаточный бокс или передаточная система.

3.11 **передаточный порт** (transfer port): Устройство, находящееся между внутренним пространством изолятора и передаточным устройством, которое может быть присоединено к оборудованию и отсоединено от него без попадания нежелательного вещества внутрь изолятора или его выхода наружу.

3.12 **передаточная система** (transfer system): Система, позволяющая перемещать материал в изолятор или из него, не подвергая риску качество среды в критической технологической зоне.

Примечание — Примерами могут служить автоклав, печь, туннель депирогенизации, лиофильная сушилка.

3.13 **наихудшие условия** (worst-case conditions): Совокупность условий, которые представляют наиболее жесткие требования к целостности и безопасности продукта при проведении испытаний и в процессе производства.

4 Элементы системы качества

4.1 Общие положения

4.1.2 Система качества должна соответствовать требованиям ИСО 13408-1.

4.1.2 Следует разработать и вести документацию по каждому этапу разработки, испытаний и текущему контролю изолирующих систем.

4.1.3 Документацию, разработанную в соответствии с требованиями настоящего стандарта, следует регулярно пересматривать. Утверждать данную документацию должно лицо, имеющее соответствующие полномочия.

4.1.4 Проект (конструкторская документация), протоколы испытаний и текущего контроля следует оценивать на соответствие требованиям настоящего стандарта.

4.2 Ответственность руководства

4.2.1 Необходимо распределить обязанности и определить лиц, ответственных за выполнение требований, установленных в настоящем стандарте.

4.2.2 Если требования настоящего стандарта выполняются подразделениями (организациями), имеющими свои системы обеспечения качества, следует распределить обязанности и определить ответственность каждой стороны.

4.3 Проектирование

Проект (конструкторская документация) изолирующих систем должен быть разработан в соответствии с утвержденным заданием. По мере разработки проекта (конструкторской документации) следует проводить его оценку и результаты оформлять документально.

4.4 Измерительные приборы и системы

4.4.1 Калибровка (поверка) всех измерительных приборов или систем должна проводиться в плановом порядке.

4.4.2 Действия, которые следует предпринимать в отношении измерительных приборов и систем, не соответствующих требованиям, приведенным в настоящем стандарте, должны быть установлены в соответствующей инструкции.

4.4.3 Необходимо определить точность показаний приборов и допустимую погрешность измерений.

5 Разработка изолирующих систем

5.1 Общие положения

5.1.1 Разработка изолирующих систем должна выполняться в соответствии с ИСО 14644-7.

Принципы разработки закрытых систем установлены в ИСО 10648-1.

5.1.2 В проекте (конструкторской документации) должны быть указаны критические параметры и факторы. Для их определения следует использовать методы анализов рисков.

Примечания

1 Передача оборудования и материалов в изолятор является одним из наиболее ответственных процессов.

2 В случаях, когда необходимо обеспечить асептические условия и защиту оператора, например при работе с биологически опасными, цитотоксическими или радиоактивными продуктами, изолирующая система должна обеспечивать поддерживание установленного перепада давления (отрицательного или положительного) и целостность данной системы, а также быть размещена в соответствующем месте. При оценке рисков должны быть учтены специальные требования безопасности к расположению изоляторов и окружающей среде.

5.2 Типы изоляторов

5.2.1 Закрытые изоляторы

Закрытые изоляторы используют для защиты от загрязнений, находящихся в окружающем воздухе или выделяемых другими источниками. Воздух из помещения должен поступать в изолятор через фильтр, как правило, через HEPA фильтр. Все материалы, используемые в изоляторе, должны пройти дезинфекцию или стерилизацию. Оператор должен находиться снаружи изолятора и работать с материалом, расположенным внутри изолятора, непосредственно не прикасаясь к нему. В процессе работы такие изоляторы должны быть закрыты при перемещении материалов в изолятор и из него.

5.2.2 Открытые изоляторы

Открытые изоляторы аналогичны закрытым изоляторам за исключением того, что в процессе работы в них предусмотрено непрерывное или периодическое перемещение материалов внутрь или наружу. Конструкция изолятора должна обеспечивать сохранение целостности его внутреннего пространства. Доступ в изолятор должен быть защищен однонаправленным потоком воздуха и/или созданием избыточного давления воздуха.

5.3 Материалы для изолятора

5.3.1 Материалы для изолятора, включая уплотнения, вентиляторы и вентиляционные системы, трубопроводы, смотровые окна и установленную арматуру должны быть химически и механически совместимыми с проводимыми в изоляторе процессами, участвующими в процессе материалами и методами проведения работы. Материалы для изолятора должны быть совместимыми с моющими и дезинфицирующими средствами и быть пригодны к очистке. Материалы должны быть устойчивыми к коррозии, разрушению и иметь, при необходимости, соответствующую термо- и огнестойкость. При необходимости следует проверять термические и сорбционные характеристики используемых материалов, а также их свойства газовыделения. Материалы смотровых окон (панелей) должны оставаться

прозрачными и быть устойчивыми к разрушению, а также обеспечивать необходимое внутреннее освещение.

5.3.2 Эластичные стены должны быть достаточно толстыми, чтобы противостоять проколам, и гибкими, чтобы позволять оператору работать безопасно и эффективно.

5.4 Системы обеспечения воздухом

5.4.1 Кратность воздухообмена

Кратность воздухообмена должна соответствовать назначению изолятора. При этом следует предусмотреть достаточную вентиляцию изолятора, чтобы не допускать накопление загрязнений и обеспечивать удаление избыточной теплоты.

Примечание — Повышенная кратность воздухообмена обычно используется для быстрого удаления дезинфицирующих средств.

5.4.2 Визуализация воздушного потока

Для подтверждения возможности поддерживания требуемого качества внутренней среды изолятора следует проводить визуализацию воздушного потока.

5.4.3 Температура и влажность

Температура и влажность должны поддерживаться в установленных диапазонах в соответствии с назначением изолирующей системы.

Примечание — Диапазоны могут быть различными в зависимости от этапа работ (например, рабочий процесс, дезинфекция и т.д.).

5.4.4 Характеристика загрязнения воздуха частицами

Качество воздуха должно соответствовать требованиям пользователя. Подаваемый воздух должен проходить через HEPA фильтр (как минимум).

Как правило, критическая рабочая зона должна соответствовать классу чистоты 5 ИСО (по частицам размерами 0,5 мкм и более) согласно ИСО 14644-1 в оснащенном и эксплуатируемом состояниях.

При необходимости может предусматриваться последовательная установка фильтров.

5.4.5 Рециркуляция воздуха

Рециркулирующий воздух должен проходить через HEPA фильтры (как минимум).

Удаляемый воздух, как правило, должен проходить через HEPA фильтры.

5.4.6 Перепад давлений

Перепад давлений следует контролировать, по крайней мере, в период работы и во время проведения дезинфекции. Для оповещения оператора об отклонении перепада давления от установленного значения следует применять аварийную или другую предупреждающую сигнализацию.

В большинстве случаев изоляторы работают при избыточном давлении. Отрицательное давление обычно используют для изоляторов, работающих с опасными материалами.

5.4.7 Обслуживание фильтров

Воздушные фильтры подлежат техническому обслуживанию и плановой замене в соответствии с графиком (см. 9.6.2).

5.5 Средства доступа в изолятор

5.5.1 Перчатки и рукава изолятора

5.5.1.1 Перчатки и рукава изолятора должны быть гибкими, чтобы обеспечивать удобство движений оператора, и достаточно прочными, чтобы не быть порванными и проколотыми. Перчатки и рукава должны быть совместимыми с моющими и дезинфицирующими средствами. Целостность перчаток и рукавов должна регулярно проверяться с периодичностью, зависящей от частоты их использования.

5.5.1.2 С целью снижения вероятности разрыва перчаток и загрязнения внутреннего пространства изолирующей системы оператор может использовать двойные перчатки. Для этого оператор надевает дополнительные перчатки под перчатки изолятора.

5.5.1.3 Если вторая пара перчаток надевается поверх перчаток изолятора с целью повышения механической прочности, она должна быть изготовлена из соответствующего материала и должна пройти стерилизацию в соответствии с аттестованной методикой.

5.5.2 Костюмы и полукостюмы

5.5.2.1 Конструкция костюмов и полукостюмов должна обеспечивать комфорт, гибкость и легкость движения оператора во время работы. Они должны быть устойчивыми к разрыву и проколам. Материалы костюмов и полукостюмов должны быть совместимыми с моющими и дезинфицирующими средствами. Целостность костюмов и полукостюмов, включая перчатки, должна регулярно проверяться с периодичностью, зависящей от частоты их использования.

5.5.2.2 В соответствии с требованиями гигиены следует проводить очистку не только наружной поверхности (обращенной внутрь изолятора), но также и внутренней поверхности костюма или полукостюма.

5.5.3 Доступ в изолятор

5.5.3.1 При разработке изолятора следует предусмотреть порядок передачи материалов (включая обрабатываемых в изоляторе), оборудования и других предметов в изолятор и их извлечения из него. Ввод и вывод предметов производится, как правило, через передаточные устройства (например, автоклав, печь, туннель депирогенизации, лиофильную сушилку) и/или передаточные порты.

5.5.3.2 При необходимости следует предусмотреть места подвода коммуникаций от систем контроля изолятора без размещения всей системы контроля внутри изолятора. Число таких мест должно быть минимальным.

5.6 Вспомогательное оборудование

5.6.1 Переносное и передвижное оборудование

5.6.1.1 Переносное и передвижное оборудование, используемое вместе с изолятором, должно соответствовать требованиям процессов очистки, стерилизации и/или дезинфекции, проводимых при подготовке обрабатываемого продукта, материалов и других предметов, которые необходимо передавать в изолятор с соблюдением требований асептики.

Переносное и передвижное оборудование включает в себя передаточные устройства, которые могут присоединяться к изолятору через передаточный порт.

5.6.1.2 Конструкция контейнеров с отходами должна обеспечивать исключение обратного попадания отходов в изолятор, а также исключать загрязнение внутреннего пространства изолятора при удалении контейнера.

5.6.2 Передаточные порты

5.6.2.1 Конструкция передаточных портов должна обеспечивать легкое присоединение и отсоединение от изолятора переносного или передвижного оборудования без нарушения внутренней среды изолятора. Порты должны обеспечивать герметичность изолятора от окружающей среды.

Примечание — Передаточные порты могут загрязняться окружающей средой.

5.6.2.2 Перед началом передачи материалов передаточные порты следует дезинфицировать и очищать. Во избежание загрязнения и повреждения порта, операторы должны предавать материалы через передаточный порт с соблюдением правил асептики.

6 Требования к помещениям и оборудованию

6.1 Классификация помещений

6.1.1 Помещение, в котором располагается изолирующая система, рассматривают как чистую зону, вход в которую должен быть ограничен.

Как правило, предусматривают класс чистоты 8 ИСО по ИСО 14644-1:1999 или лучше, в зависимости от назначения изолирующей системы. Специальные требования к окружающей среде устанавливают для изоляторов, работающих под отрицательным давлением.

Температура и влажность воздуха в помещении влияют на процесс дезинфекции, за исключением случаев, когда предусмотрено регулирование этих показателей системами изолятора и/или помещения, в котором он располагается.

6.1.2 Изолятор, предназначенный для контроля стерильности, может располагаться в неклассифицируемом помещении с ограниченным режимом доступа.

6.2 Технологические среды и энергоносители

Конструкция соединительных устройств должна обеспечивать защиту изолятора от загрязнений во время присоединения и работы. Для фильтрации всех жидкостей и сжатых газов должны использоваться стерилизующие фильтры. Целостность фильтров должна регулярно проверяться. Фильтры следует заменять по мере необходимости. Конструкция вакуумных систем (если они применяются), должна предотвращать обратный поток воздуха. Все входные порты должны проверяться на утечки и отсутствие обратного потока. Электроустановки в помещении должны быть выполнены с учетом требований к изолятору и вспомогательному оборудованию.

7 Эксплуатация изолятора

7.1 Требования к процессу (продукту)

Процесс (продукт) должен быть определен до разработки или выбора изолятора. Условия проведения процесса должны быть такими, чтобы при эксплуатации изолятора и вспомогательного оборудования обеспечивалось производство надежного и безопасного продукта. Оценка риска должна определять вероятные факторы, способные нарушить качество изолирующей системы или продукта.

7.2 Эргономические требования

Изоляторы, средства доступа в них оператора и вспомогательное оборудование должны обеспечивать необходимый доступ ко всем рабочим точкам, не оказывая при этом вредного влияния на качество продукта, безопасность и комфорт для оператора или целостность изолятора.

Примечание — Для решения эргономических проблем допускается использовать модели изоляторов и другого оборудования, изготовленные в натуральную величину, или компьютерные модели.

7.3 Очистка

7.3.1 Общие положения

Следует определить, какие внутренние поверхности изолирующей системы подлежат очистке (обработке), и установить периодичность очистки. Методы очистки должны быть оформлены документально и аттестованы с целью обеспечения установленного снижения уровня загрязнения в местах, определенных для наихудших условий.

7.3.2 Очистка на месте

При использовании метода очистки на месте (clean-in place process; CIP) для очистки поверхностей, вступающих в контакт с продуктом, следует руководствоваться ИСО 13408-4.

Для обеспечения надежности процесса и безопасности персонала рекомендуется вместо ручного способа применять автоматизированную систему очистки на месте.

7.3.3 Ручная очистка

Очистку изолятора и оборудования ручным способом следует проводить согласно аттестованному методу. Предпочтительно проводить очистку без демонтажа изолятора.

7.3.4 Моющие средства

7.3.4.1 Моющие средства должны быть совместимыми со всеми материалами (включая перчатки, уплотнительные прокладки, внутренние поверхности и т.д.) изолирующей системы. До начала дезинфекции остатки моющих средств должны быть удалены до такого уровня, чтобы их величина не превышала допустимых значений. При выборе моющих средств необходимо учитывать следующее:

a) физические и химические характеристики моющих средств;
b) совместимость с изолирующей системой;
c) физические и химические характеристики остатков моющих средств, подлежащих удалению;
d) способность к удалению остатков чистящих средств и
e) эффективность очистки.

7.3.4.2 Некоторые остатки моющих средств могут быть удалены водой определенного качества (например, дистиллированной водой, водой для инъекций).

7.4 Дезинфекция (стерилизация)

7.4.1 Общие положения

7.4.1.1 Процесс дезинфекции (стерилизации) изолятора и передаточных устройств должен быть оформлен документально и аттестован.

7.4.1.2 При разработке и аттестации процесса дезинфекции (стерилизации) должно быть учтено, по крайней мере, следующее:

a) предварительная очистка и сушка внутренних поверхностей изолятора;
b) выбор/селекция биологического индикатора или инокулированного агента;
c) выбор химического индикатора;
d) допустимая температура;
e) допустимая влажность воздуха и точка росы;
f) время воздействия, концентрация дезинфицирующего средства и давление внутри изолятора;
g) доступность и равномерное распределение дезинфицирующего средства по всей поверхности (особенно перчаток, костюмов и рукавов);
h) степень микробного загрязнения;
i) порядок передачи необходимых материалов.

7.4.2 Стерилизация на месте

При использовании метода стерилизации на месте (sterilization-in place process; SIP) поверхностей, вступающих в контакт с продуктом, следует руководствоваться ИСО 13408-5.

7.4.3 Выбор средства дезинфекции (стерилизации)

7.4.3.1 Средство дезинфекции (стерилизации) должно быть совместимым с материалами изолятора, моющими средствами, процессами, выполняющимися в изоляторе, должен учитываться объем и вид находящихся в изоляторе предметов, степень микробного загрязнения внутреннего пространства изолятора. Должна быть обеспечена безопасная работа персонала. Данные о безопасности применяемых средств должны находиться в помещении, где их используют.

Примечание — Наиболее распространенным средством стерилизации является пероксид водорода в парообразной фазе. Примерами других средств являются: надуксусная кислота, диоксид хлора и озон.

7.4.3.2 Необходимо обеспечить также другие меры безопасности, в том числе:

a) камеру для пероксида водорода, соответствующую требованиям пожаробезопасности;

b) замкнутую систему вентиляции (рециркуляцию);

c) средства индивидуальной защиты персонала (защитные очки, перчатки, ушные вкладыши и т.п.);

d) аварийный фонтан для глаз, расположенный в непосредственной близости от изолятора;

e) предупреждающие знаки (надписи) о применении специфических дезинфицирующих (стерилизующих) средств;

f) предупреждающие знаки о соблюдении тишины у входа в помещение;

g) огнетушитель в помещении.

7.4.4 Приготовление и проверка дезинфицирующих (стерилизующих) средств

7.4.4.1 Следует проверить идентичность, состав и концентрацию используемого дезинфицирующего (стерилизующего) средства. Если это возможно, концентрация дезинфицирующего (стерилизующего) средства должна быть проверена в процессе работы. Оборудование (генератор) для распыления дезинфицирующих (стерилизующих) средств должно рассматриваться как отдельная единица оборудования, подлежащего аттестации.

Примечание — Дезинфицирующее (стерилизующее) средство обычно вводят в изолятор с помощью генератора (например, раствор пероксида водорода, переходящий в паровую фазу).

7.4.4.2 Концентрация и распределение дезинфицирующего (стерилизующего) средства могут быть определены с помощью химических индикаторов или другими аттестованными методами.

7.4.5 Параметры процесса дезинфекции (стерилизации)

7.4.5.1 Внутренние поверхности изолятора должны быть доступными для обработки дезинфицирующим средством. При аттестации необходимо установить, а в ходе эксплуатации контролировать критические параметры процесса дезинфекции, к которым относятся, по крайней мере, следующие:

a) концентрация газа внутри изолятора;

b) температура внутри изолятора;

c) влажность и давление внутри изолятора;

d) расход дезинфицирующего (стерилизующего) средства;

e) температура и влажность воздуха в помещении;

f) поток воздуха;

g) продолжительность обработки.

В идеальном случае все дезинфицирующее (стерилизующее) средство должно подаваться и удаляться через фильтры.

7.4.5.2 Для распределения дезинфицирующего (стерилизующего) средства внутри изолятора могут быть использованы вентиляторы или применяться другие методы.

7.4.5.3 Следует предусмотреть систему аварийной сигнализации о выходе параметров за установленные пределы.

7.4.6 Удаление дезинфицирующих (стерилизующих) средств и предельно допустимые остатки

7.4.6.1 После завершения процесса дезинфекции (стерилизации) применяемое средство должно быть удалено из изолирующей системы механическим путем или продувкой его воздухом, прошедшим через HEPA фильтр. Время продувки должно быть определено путем расчета с учетом предельно допустимых значений остатков используемого средства. При определении времени продувки следует учитывать возможность проникания средства в материал.

7.4.6.2 После дезинфекции остатки дезинфицирующего (стерилизующего) средства не должны превышать предельно допустимый уровень.

7.4.7 Логарифмическое снижение концентрации спор

Аттестацию процесса дезинфекции (стерилизации) следует проводить с помощью биологических индикаторов и/или инокулированных носителей. Биологические индикаторы и/или инокулированные носители должны содержать установленное количество споровой культуры, достаточно устойчивой к дезинфицирующему (стерилизующему) средству. Пользователь должен установить значение показателя степени гибели спор. Для получения статистически воспроизводимых данных и оценки распределения дезинфицирующего (стерилизующего) средства следует использовать достаточное количество биологических индикаторов и/или инокулированных носителей. Для обработки поверхностей, не вступающих в контакт с продуктом, уменьшение числа спор должно быть в диапазоне от 10^3 до 10^6. Для поверхностей, вступающих в контакт с продуктом, уменьшение числа спор должно быть 10^6.

7.4.8 Поверхность обрабатываемых предметов

7.4.8.1 Дезинфекция (стерилизация) поверхностей помещаемых в изолятор предметов должна обеспечивать минимальную вероятность внесения микробных загрязнений в изолятор, приводящего к нарушению чистоты внутренней среды изолятора. Необходимо убедиться, что дезинфицирующее (стерилизующее) средство не оказывает негативного влияния на упаковку и сам предмет. Процесс дезинфекции не предназначен для стерилизации исходных материалов и продукции.

7.4.8.2 В некоторых случаях части оборудования могут быть подвергнуты дезинфекции на месте (внутри изолятора).

7.4.9 Обработка поверхности контейнера со стерильным продуктом

Для контейнеров со стерильными продуктами следует подтвердить, что дезинфекция (стерилизация) не влияет на содержимое контейнера. Следует показать, что дезинфицирующее средство не проникает внутрь контейнера.

8 Аттестация (испытания)

8.1 Общие положения

8.1.1 Аттестация (испытания) изолирующих систем должна включать в себя следующие этапы: аттестацию проекта (конструкторской документации), аттестацию установленного оборудования, аттестацию в оснащенном состоянии, аттестацию в эксплуатации.

8.1.2 Аттестацию (испытания) следует проводить в соответствии с утвержденными методиками, в которых должны быть указаны критические этапы (параметры) и допустимые предельные значения их изменения. Методики проведения аттестации следует периодически пересматривать. Указанные требования относятся ко всем этапам аттестации по 8.1.1. Любое отклонение от методик должно быть обосновано, оформлено документально и утверждено.

Методика аттестации может входить в общую программу аттестации (испытаний).

Примечание — См. определения, приведенные в ИСО/ТС 11139.

8.2 Аттестация проекта

Проект (конструкторская документация) изолирующей системы должен соответствовать техническому заданию, утвержденному заказчиком. Соответствие проекта (конструкторской документации) системы, процессов, оборудования и материалов установленным требованиям должно быть подтверждено на первом этапе аттестации.

Аттестация проекта должна входить в общий процесс аттестации по ИСО 9001—2001.

8.3 Аттестация установленного оборудования

8.3.1 Общие положения

Аттестация установленного оборудования должна подтвердить, что изолятор вместе со вспомогательными устройствами поставлен и установлен в соответствии с проектом (конструкторской документацией). Это требование относится ко всему оборудованию, используемому при эксплуатации изолирующей системы, а также к помещению, в котором она установлена.

8.3.2 Аттестация установленного оборудования

8.3.2.1 Аттестация установленного оборудования должна включать в себя, по крайней мере, следующие проверки:

a) соответствия проекту (конструкторской документации);
b) комплектности оборудования;
c) фильтров;
d) материалов изолятора;

e) состояния внутренних поверхностей;
f) систем трубопроводов;
g) материалов перчаток;
h) средств ручного управления;
i) достаточности освещения;
j) сертификатов калибровки (поверки) измерительных приборов;
k) соответствия модели в натуральную величину;
l) автоматических систем;
m) комплектности документации;
n) аварийного электроснабжения.

8.3.2.2 Необходимо удостовериться, что:

a) расположение оборудования соответствует спецификации;
b) оборудование установлено в соответствии с инструкциями по монтажу;
c) подводимые коммуникации соответствуют документации;

8.3.2.3 Следует выполнять калибровку (поверку) измерительных приборов, в том числе предназначенных для проведения испытаний контроля, управления, индикации и регистрации. Калибровка (поверка) приборов также может быть выполнена в начале аттестации в оснащенном состоянии.

8.3.2.4 При установке системы с компьютерным управлением и контролем и соответствующего программного обеспечения следует подтвердить ее соответствие требованиям ИСО/МЭК 90003 или другим нормативным документам.

8.4 Аттестация в оснащенном состоянии

8.4.1 После аттестации установленного оборудования изолирующая система должна быть аттестована в оснащенном состоянии.

8.4.2 Следует оценить работу каждого элемента системы, являющегося критическим для качества продукции, включая соответствие его характеристик установленным значениям и технологическому процессу. Результаты оценки должны быть оформлены документально.

8.4.3 Следует проверить соответствие документации на эксплуатацию изолированной системы заданным требованиям. Эта документация должна включать в себя, как минимум, следующее:

a) пооперационные технологические инструкции;
b) методику контроля перепада давления воздуха;
c) методику контроля скорости воздушного потока;
d) методику визуализации воздушного потока;
e) методику контроля распределения дезинфицирующего или стерилизующего средства (например, визуализацией с помощью тумана);
f) методику контроля температуры;
g) методику контроля относительной влажности воздуха;
h) инструкции по дезинфекции (стерилизации);
i) методику контроля окружающей среды (по жизнеспособным и нежизнеспособным частицам);
j) инструкции по техническому обслуживанию, включая калибровку и процессы очистки;
k) методику определения остатков дезинфицирующего (стерилизующего) средства;
l) методику контроля передаточных устройств;
m) методику контроля целостности установленных HEPA, ULPA (ультравысокоэффективных) и мембранных фильтров;
n) методику контроля герметичности (величины утечки) корпуса изолятора;
o) методику контроля целостности перчаток, рукавов, костюмов;
p) методы проверки отклонений от установленных показателей и принимаемые меры.

8.4.4 Следует определить последствия отказов измерительных приборов (для управления, индикации и регистрации), установленных в изолирующей системе.

8.5 Аттестация в эксплуатации

8.5.1 Общие положения

8.5.1.1 После аттестации в оснащенном состоянии вся изолирующая система должна быть аттестована в эксплуатации. Следует проверить, что установленное оборудование постоянно работает в соответствии с заданными требованиями, а полученный продукт соответствует спецификации на него. Результаты аттестации должны быть оформлены документально.

8.5.1.2 В процессе аттестации в эксплуатации следует провести аттестацию процессов очистки на месте (CIP), дезинфекции (стерилизации) и выполнения требований асептики.

8.5.1.3 Следует также учесть:

a) минимальные и максимальные размеры предметов, помещаемых в изолятор;

b) возможность обнаружения негерметичности изолятора;

c) уровни предупреждения и действия для кратности воздухообмена, перепада давления, количества частиц, микроорганизмов, и т.д.;

d) время воздействия дезинфицирующего средства при обработке помещения, в котором установлена изолирующая система.

8.5.2 Очистка

8.5.2.1 Процессы очистки изолирующей системы должны быть разработаны и аттестованы для того, чтобы надежно обеспечивать требуемое снижение уровня загрязнений (от выбранного постороннего материала) в самых труднодоступных местах при наихудших условиях. Следует документально оформить методы очистки с указанием периодичности ее проведения, применяемых средств, оборудования и материалов.

8.5.2.2 Перед проведением очистки должна быть проведена сушка аттестованным методом, так как присутствие влаги может оказывать воздействие на эффективность дезинфицирующего средства. Следует установить максимально допустимое время между проведением очистки и дезинфекции (стерилизации).

8.5.3 Дезинфекция (стерилизация)

8.5.3.1 При аттестации процесса дезинфекции (стерилизации) следует учитывать температуру внутри изолирующей системы, распределение дезинфицирующего (стерилизующего) средства, биологическую нагрузку и вентиляцию (продувку) изолятора. Должно быть показано, что количество контрольных споровых микроорганизмов известной резистентности уменьшается в заданное число раз. Эффективность обработки должна быть подтверждена путем проведения трех последовательных испытаний. Споры должны быть нанесены в труднодоступные места или в те места, где трудно обеспечить достижение заданного значения критического параметра, например температуры. Места нанесения спор должны быть представительными для учета этих факторов при проведении аттестации. При аттестации следует нанести на схему изолятора те значения параметров, которые являются критическими для процесса обработки. При продувке должно быть установлено снижение концентрации дезинфицирующего (стерилизующего) средства до приемлемого уровня.

8.5.3.2 При аттестации процесса дезинфекции (стерилизации) для завернутых (упакованных) предметов и контейнеров со стерильным продуктом следует использовать химические и микробиологические тесты для подтверждения того, что процесс не влияет на эти предметы, а дезинфицирующее (стерилизующее) средство не проникает в контейнеры. Должно быть показано, что дезинфицирующее (стерилизующее) средство не оказывает влияния на свойства роста питательной среды.

8.5.3.3 Перед передачей в обработанный изолятор все элементы, материалы и части оборудования должны быть стерилизованы (дезинфицированы).

8.5.4 Имитация процессов

8.5.4.1 Аттестация асептического процесса должна установить, что процесс постоянно соответствует заданным требованиям. При аттестации проверяют порядок передачи оборудования и материалов в изолятор, выполняют имитацию процесса, проверяют сохранение герметичности изолятора в течение определенного периода времени.

8.5.4.2 При необходимости следует показать соответствие процесса требованиям раздела 17 ИСО 13408-1 для испытаний с наполнением питательной средой.

8.6 Рассмотрение и утверждение результатов аттестации

8.6.1 Данные, полученные при аттестации проекта, аттестации установленного оборудования, аттестации в оснащенном состоянии и аттестации в эксплуатации должны быть оформлены документально и рассмотрены на соответствие установленным требованиям.

8.6.2 Следует подтвердить соответствие изолирующей системы установленным техническим требованиям, включая требования к параметрам процесса и их допустимым предельным значениям для всех стадий процесса.

8.6.3 Результаты аттестации должны быть оформлены в виде отчета. Отчет должен быть подписан лицами, ответственными за подготовку, рассмотрение и оценку результатов аттестации.

8.6.4 Отчет об аттестации должен включать в себя данные о калибровке (поверке) средств измерения и контроля до проведения аттестации.

8.7 Повторная аттестация

8.7.1 Повторную аттестацию следует проводить с определенной периодичностью, а также после повреждений изолятора.

8.7.2 Полученные данные должны рассматриваться на предмет соответствия требованиям документации. Отчеты о повторной аттестации следует хранить. В случае обнаружения несоответствия установленным требованиям должны предприниматься необходимые меры.

8.7.3 Отчеты о повторной аттестации оформляются документально и подлежат хранению.

9 Текущий контроль

9.1 Инструкции

Инструкции по эксплуатации изолирующей системы должны быть оформлены документально и учитывать результаты аттестации.

9.2 Герметичность системы

9.2.1 Герметичность изолирующей системы следует проверять с определенной периодичностью, а также перед каждым процессом дезинфекции (стерилизации).

Методы оценки герметичности по утечке приведены в ИСО 10648-2 и ИСО 14644-7.

9.2.2 Герметичность перчаток, костюмов и т.д. следует регулярно проверять. Герметичность может быть проверена с помощью микробиологических и/или физических методов.

Примечание — Требование к герметичности может быть обусловлено необходимостью поддерживания асептических условий, а также защиты оператора при работе с опасными материалами или во время проведения дезинфекции (стерилизации).

9.3 Контроль процесса дезинфекции (стерилизации)

Следует задать и контролировать параметры процесса дезинфекции (стерилизации), например такие, как продолжительность дезинфекции (стерилизации), температура, влажность воздуха и распределение газа в определенных местах. Следует контролировать и регистрировать критические параметры изолирующей системы и осуществляемого процесса. Эти параметры следует контролировать в местах, которые труднее всего поддаются обработке. Данные места должны быть определены при проведении аттестации.

9.4 Контроль окружающей среды

9.4.1 Необходимо обеспечить контроль системы вентиляции изолятора. Как минимум, следует контролировать перепад давления, также следует контролировать концентрацию частиц в воздухе. Периодичность контроля устанавливают на основании результатов аттестации. Рекомендуется предусматривать непрерывный контроль с целью подтверждения целостности фильтров. Результаты контроля должны регистрироваться. Следует предусматривать аварийную сигнализацию в случае нарушения целостности фильтров.

9.4.2 Микробиологический контроль следует проводить по графику и в местах, установленных по результатам аттестации и в процессе эксплуатации. К этим местам относятся поверхности внутри изолятора, перчатки и предметы, переданные в изолятор. При обнаружении микроорганизмов следует установить причину и предпринять необходимые меры. Результаты этой работы должны быть оформлены документально.

9.4.3 Питательные среды, помещенные в изолятор после его дезинфекции или стерилизации, должны обеспечивать рост микроорганизмов.

9.5 Контроль изменений

9.5.1 При изменениях оборудования или процесса следует определить их возможное влияние на качество системы, эффективность очистки и дезинфекции (стерилизации), а также необходимость проведения повторной аттестации.

9.5.2 Характер этих изменений следует учитывать при определении программы аттестации установленного оборудования, аттестации в оснащенном состоянии или аттестации в эксплуатации.

9.5.3 Результаты оценки по 9.5.1, обоснование принятых решений и вид необходимой аттестации должны быть оформлены документально.

9.6 Техническое обслуживание и калибровка приборов

9.6.1 Техническое обслуживание изолятора, включая калибровку приборов, следует проводить по графику в плановом порядке. Результаты работ должны быть оформлены документально в соответствии с инструкциями по техническому обслуживанию и безопасности.

9.6.2 Перчатки, костюмы и передаточные порты представляют особый риск и должны регулярно проверяться. Данные элементы рекомендуется заменять в соответствии с графиком. Фильтры следует контролировать после установки и периодически в процессе эксплуатации. Следует проверять целостность фильтров и скорость воздушного потока.

10 Обучение персонала

10.1 Персонал должен пройти обучение в установленном порядке.

10.2 Следует разработать программу обучения персонала. Она должна содержать следующие разделы:

a) правила пользования перчатками и костюмами;

b) правила проведения дезинфекции (стерилизации) перчаток, костюмов и самой изолирующей системы;

c) порядок контроля целостности перчаток, костюмов и изолирующей системы;

d) порядок передачи материалов в изолирующую систему и из нее;

e) правила эксплуатации оборудования, контроля и технического обслуживания;

f) правила техники безопасности при использовании применяемых веществ и требования эргономики;

g) технологические инструкции;

h) характеристики моющих, дезинфицирующих и стерилизующих средств, а также порядок их обращения и хранения;

i) правила пользования генератором (например, пероксида водорода).

Приложение А
(справочное)

Сведения о соответствии национальных стандартов Российской Федерации ссылочным международным стандартам

Таблица А.1

Обозначение ссылочного международного стандарта	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ИСО 13408-1:1998	ГОСТ Р ИСО 13408-1—2000 «Асептическое производство медицинской продукции. Общие требования»
ИСО 13408-4:2005	*
ИСО 13408-5:2006	*
ИСО 14644-7:2004	ГОСТ Р ИСО 14644-7—2007 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 7. Изолирующие устройства (укрытия с чистым воздухом, боксы перчаточные, изоляторы и мини-окружения)»
ИСО/МЭК 90003	*
* Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его утверждения рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного стандарта. Перевод данного международного стандарта находится в Федеральном информационном фонде технических регламентов и стандартов.	

Библиография

[1] ISO 9001:2000 Quality management systems — Requirements

[2] ISO 10648-1 Containment enclosures — Part 1: Design principles

[3] ISO 10648-2 Containment enclosures — Part 2: Classification according to leak tightness and associated checking methods

[4] ISO/TS 11139 Sterilization of health care products — Vocabulary

[5] ISO 14644-1 Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness

[6] ISO 14971:2000 Medical devices — Application of risk management to medical devices

[7] ISO 17665[1)] Sterilization of health care products — Moist heat — Development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

[8] Wagner, C. M. and Akers, J. E. Isolator technology: applications in the pharmaceutical and biotechnology industries. Interpharm Press, 1995

[9] Biotechnology Industries. Interpharm Press, 1995

[10] USP 27 <1116>, Microbiological evaluation of clean rooms and other controlled environments[2)]

[11] IEST-RP-CC006.2, Testing cleanrooms[3)]

[12] PIC/S, Draft recommendations on the inspection of isolator technology, gost.e-ecolog.ru

[13] PDA Technical Report 34, Design and validation of isolator systems for manufacturing and testing of health care products, gost.e-ecolog.ru

[14] ISPE Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 3; Sterile Manufacturing Faciliies, gost.e-ecolog.ru

[15] Meeting the Goals in Increased Sterility Confidence for Advanced Aseptic Processing — Implementation of a Restricted Access Barrier, Davenport, S.M., Presented at the 1994 ISPE Barrier Isolator Technology Conference, Philadelphia, Pa, gost.e-ecolog.ru

[16] Is Isolation Technology the only Acceptable Answer to Improving your Aseptic Processing? Davenport, S.M., Presented at the 2001 PDA Annual Conference, Philadelphia, Pa, gost.e-ecolog.ru

[17] USP 27, <1208> Sterility testing — Validation of Isolator Systems[1)]

[18] PIC/S, PI 014-1, Isolator used for aseptic processing and sterility testing, gost.e-ecolog.ru

[1)] Будет опубликован.

[2)] United States Pharmacopeial Convention Inc., 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20582, USA.

[3)] Institute of Environmental Science and Technology, 940 East Nothwest Highway, Mount Prospect, Illinois 60056, USA.

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

Ключевые слова: изолирующее устройство, тест на утечку, оценка риска, передаточное устройство, передаточный порт, дезинфекция, стерилизация

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

Сдано в набор 26.10.2009. Подписано в печать 12.11.2009. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 1,90. Тираж 100 экз. Зак. 787.

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