

# МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ

# ISO 13408-1

Второе издание  
2008-06-15

---

---

## Асептическая обработка изделий медицинского назначения.

### Часть 1. Общие требования

*Aseptic processing of health care products —  
Part 1: General requirements*

Ответственность за подготовку русской версии несёт GOST R  
(Российская Федерация) в соответствии со статьёй 18.1 Устава ISO



Ссылочный номер  
ISO 13408-1:2008(R)

## ISO 13408-1:2008(R)

### Отказ от ответственности при работе в PDF

Настоящий файл PDF может содержать интегрированные шрифты. В соответствии с условиями лицензирования, принятыми фирмой Adobe, этот файл можно распечатать или смотреть на экране, но его нельзя изменить, пока не будет получена лицензия на интегрированные шрифты и они не будут установлены на компьютере, на котором ведется редактирование. В случае загрузки настоящего файла заинтересованные стороны принимают на себя ответственность за соблюдение лицензионных условий фирмы Adobe. Центральный секретариат ISO не несет никакой ответственности в этом отношении.

Adobe - торговый знак фирмы Adobe Systems Incorporated.

Подробности, относящиеся к программным продуктам, использованные для создания настоящего файла PDF, можно найти в рубрике General Info файла; параметры создания PDF были оптимизированы для печати. Были приняты во внимание все меры предосторожности с тем, чтобы обеспечить пригодность настоящего файла для использования комитетами-членами ISO. В редких случаях возникновения проблемы, связанной со сказанным выше, просьба проинформировать Центральный секретариат по адресу, приведенному ниже.



### ДОКУМЕНТ ЗАЩИЩЕН АВТОРСКИМ ПРАВОМ

© ISO 2008

Все права сохраняются. Если не указано иное, никакую часть настоящей публикации нельзя копировать или использовать в какой-либо форме или каким-либо электронным или механическим способом, включая фотокопии и микрофильмы, без предварительного письменного согласия ISO по адресу ниже или представительства ISO в соответствующей стране.

Бюро авторского права ISO  
Почтовый ящик 56 • CH-1211 Женева 20  
Тел. + 41 22 749 01 11  
Факс + 41 22 749 09 47  
E-mail [copyright@iso.org](mailto:copyright@iso.org)  
Web [www.iso.org](http://www.iso.org)

Опубликовано в Швейцарии

**Содержание**

Страница

Предисловие .....	v
Введение .....	vi
1 Область применения .....	1
2 Нормативные ссылки .....	1
3 Термины и определения .....	2
4 Элементы системы контроля качества .....	8
4.1 Общие положения .....	8
4.2 Распределение обязанностей .....	9
4.3 Калибровка .....	9
5 Определение процесса асептической обработки .....	9
5.1 Общие положения .....	9
5.2 Контроль риска .....	10
6 Производственная среда .....	12
6.1 Общие положения .....	12
6.2 Разработка производственной среды .....	13
6.3 Размещение оборудования .....	14
6.4 Пути перемещения материалов и персонала .....	17
6.5 Системы HVAC .....	18
6.6 Аттестация чистых комнат .....	19
6.7 Системы коммуникаций и дополнительное оборудование .....	19
6.8 Программы контроля окружающей среды и персонала .....	20
7 Оборудование .....	24
7.1 Аттестация .....	24
7.2 Обслуживание оборудования .....	26
8 Персонал .....	27
8.1 Общие требования .....	27
8.2 Подготовка для аттестации для входа в АРА .....	27
8.3 Процедуры облачения .....	29
8.4 Общее здоровье служащих .....	30
9 Изготовление изделия .....	30
9.1 Достижение и поддержание стерильности .....	30
9.2 Длительность процесса изготовления .....	31
9.3 Асептические процедуры изготовления .....	32
9.4 Очистка и дезинфекция помещений .....	32
9.5 Очистка, дезинфекция и стерилизация оборудования .....	34
10 Процесс моделирования .....	36
10.1 Общие требования .....	36
10.2 Выбор среды и поддержки роста .....	36
10.3 Процесс моделирования .....	36
10.4 Инкубация и инспекция заполненных сред .....	37
10.5 Начальная аттестация эксплуатируемого оборудования .....	38
10.6 Периодическая переаттестация эксплуатируемого оборудования .....	39
10.7 Повтор начальной аттестации эксплуатируемого оборудования .....	39
10.8 Документация по процессу моделирования .....	40
10.9 Расположение заполненного изделия .....	40
11 Испытания на стерильность .....	41

## ISO 13408-1:2008(R)

<b>11.1</b>	<b>Общие требования.....</b>	<b>41</b>
<b>11.2</b>	<b>Исследование положительных результатов в ходе проведения испытаний на стерильность.....</b>	<b>41</b>
	<b>Приложение А (информативное) Пример технологической схемы.....</b>	<b>42</b>
	<b>Приложение В (информативное) Типичные элементы определения процедур асептической обработки.....</b>	<b>43</b>
	<b>Приложение С (информативное) Примеры специфических рисков.....</b>	<b>44</b>
	<b>Приложение D (информативное) Сравнительная классификация чистых комнат.....</b>	<b>45</b>
	<b>Приложение E (информативное) Спецификация воды, используемой при проведении процедур.....</b>	<b>46</b>
	<b>Приложение F (информативное) Область асептической обработки.....</b>	<b>48</b>
	<b>Библиография.....</b>	<b>49</b>

## Предисловие

Международная организация по стандартизации (ISO) является всемирной федерацией национальных организаций по стандартизации (комитетов-членов ISO). Разработка международных стандартов обычно осуществляется техническими комитетами ISO. Каждый комитет-член, заинтересованный в деятельности, для которой был создан технический комитет, имеет право быть представленным в этом комитете. Международные правительственные и неправительственные организации, имеющие связи с ISO, также принимают участие в работах. Что касается стандартизации в области электротехники, то ISO работает в тесном сотрудничестве с Международной электротехнической комиссией (IEC).

Проекты международных стандартов разрабатываются в соответствии с правилами Директив ISO/IEC, Часть 2.

Основная задача технических комитетов заключается в подготовке международных стандартов. Проекты международных стандартов, принятые техническими комитетами, рассылаются комитетам-членам на голосование. Их опубликование в качестве международных стандартов требует одобрения не менее 75 % комитетов-членов, принимающих участие в голосовании.

Следует иметь в виду, что некоторые элементы настоящего международного стандарта могут быть объектом патентных прав. ISO не может нести ответственность за идентификацию какого-либо одного или всех патентных прав.

ISO 13408-1 был подготовлен техническим комитетом ISO/TC 198, *Стерилизация изделий медицинского назначения*.

Второе издание отменяет и заменяет первое издание (ISO 13408-1:1998), которое было технически пересмотрено. Все нормативные и информативные разделы по вопросам, на которые ссылались Части ISO 13408 со 2 по 6, были удалены из этих частей.

ISO 13408 состоит из следующих частей под общим заголовком *Асептическая обработка изделий медицинского назначения*:

- *Часть 1. Общие требования*
- *Часть 2. Фильтрация*
- *Часть 3. Лиофилизация*
- *Часть 4. Методики очистки на месте*
- *Часть 5. Стерилизация на месте*
- *Часть 6. Системы изоляторов*

## ISO 13408-1:2008(R)

### Введение

Медицинские изделия, маркируемые “Стерильно”, приготавливаются с использованием определенных методов и под строгим контролем как часть системы контроля качества. Для фармацевтических и медицинских препаратов могут быть различные требования, в том числе соответствие стандартам ISO, нормативам GMP и требованиям фармакопеи.

Если это возможно, медицинские приборы, подлежащие стерилизации, должны стерилизоваться в их окончательной упаковке (стерилизация в конечной упаковке). ISO/TC 198 подготовил ряд стандартов для стерилизации медицинских приборов в конечной упаковке облучением (серия ISO 11137), влажным теплом (ISO 17665-1), сухим жаром (ISO 20857, в рассмотрении) и этилен оксидом (ISO 11135-1).

Если медицинский прибор, подлежащий стерилизации, не может быть подвергнут стерилизации в конечной упаковке, проводится альтернативная процедура. Требуется предварительная стерилизация изделия, его частей и/или компонентов и всего оборудования, вступающего в контакт с асептически обработанными изделиями. Асептическая обработка предназначена для сохранения стерильности предварительно стерилизованных компонентов и изделий во время сборки. В результате готовое изделие помещается в окончательную упаковку в стерильном виде. Асептическая обработка также может предотвратить заражение биологических изделий или систем (например, ткани, вакцины).

Хотя стерилизация в конечной упаковке включает в себя контроль за четко определенным процессом стерилизации с известным уровнем смертности, обеспечиваемым для продукта, и уровнем обеспечения стерильности (sterility assurance level, SAL), который может быть экстраполирован из данных стерилизации, это не может быть применимо к процессам асептической обработки.

Примеры областей применения асептической обработки:

- асептическая обработка и заполнение растворов, порошков и полутвердых веществ;
- асептическая обработка, перенос и упаковка твердых изделий, включая твердые металлические устройства;
- асептическая обработка, перенос и упаковка комбинированных устройств;
- асептическая обработка тканей или систем биологического производства.

Процедуры стерилизации, которым требуются стерильные компоненты и/или части для проведения дальнейших процедур, могут считаться самостоятельными процедурами. Они должны контролироваться и проверяться отдельно и важно, чтобы риск ошибки был минимален. Оценка асептической обработки охватывает все этапы, следующие за стерилизацией изделия и его компонентов, вплоть до запечатывания окончательной упаковки. Для сохранения оценки асептической обработки четкой и действенной, данная часть стандарта ISO 13408 уделяет большое внимание рискам по поддержанию стерильности.

Важно контролировать все возможные источники заражения для сохранения стерильности всех и каждого компонентов. Для достижения этой цели определение процесса асептической обработки, основанное на рисках, устанавливает охват всех изделий и применяется в виде комплексного рассмотрения изделия, конструкции упаковки, окружающей среды и схемы процесса разработки. Изделие обрабатывается в контролируемых условиях, где микробиологический уровень и уровень твердых частиц поддерживаются на определенном минимальном уровне и человеческих фактор сведен к минимуму. Системы контроля, специально обученный персонал, контролируемые условия и хорошо документируемый систематический процесс приводят к уверенности в стерильности конечного продукта.

Асептическая обработка разделяется на типовые операции (например, стерилизация изделия или компонентов, включая стерилизационную фильтрацию, сбор компонентов, обработка и хранение стерильного продукта), поэтому необходимо, чтобы потенциальные источники заражения от материалов, компонентов, изделий, персонала, оборудования и коммунальных объектов, таких как система водоснабжения, были приняты во внимание и минимизированы. Только если все возможности загрязнений опознаны, по возможности, сведены к минимуму, устранены или контролируются, и, в итоге, признаны приемлемыми, контроль за асептической обработкой может быть признан приемлемым. Необходима соответствующая валидация асептической обработки специфических элементов, для которой важны исследования моделирования процесса

Пересмотр данной части ISO 13408-1:1998 предназначен для подтверждения актуальности методологического уровня международного стандарта в данной области





# **Асептическая обработка медицинских изделий.**

## **Часть 1.**

### **Общие требования**

#### **1 Область применения**

**1.1** Данная часть ISO 13408 определяет общие требования и предлагает руководство по процессам, программам и процедурам разработки, проверки и регулярного контроля процесса изготовления асептически производимых изделий медицинского назначения.

**1.2** Данная часть ISO 13408 содержит требования и руководства по общим вопросам асептической обработки. Конкретные требования и рекомендации по различным специализированным процессам и методам, связанным с фильтрацией, лиофилизацией, технологиями очистки на месте (clean-in place, CIP), стерилизацией на месте (sterilization in place, SIP) и системам изоляторов приведены в других частях ISO 13408.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Данная часть ISO 13408 не отменяет и не заменяет национальные нормативные требования, такие как, надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practices, GMP) и/или требования фармакопеи, которые относятся к национальным или региональным юрисдикциям.

#### **2 Нормативные ссылки**

Ссылка на следующий документ обязательна при использовании данного документа. Для жестких ссылок применяются только указанное по тексту издание. Для плавающих ссылок необходимо использовать самое последнее издание нормативного ссылочного документа (включая любые изменения).

ISO 9001, *Системы менеджмента качества. Требования*

ISO 11135-1, *Стерилизация изделий медицинского назначения. Этилен оксид. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю за процессом стерилизации медицинских изделий*

ISO 11137-1, *Стерилизация изделий медицинского назначения. Радиация. Часть 1. Требования к разработке, валидации и текущему контролю за процессом стерилизации медицинских изделий*

ISO 11137-2, *Стерилизация изделий медицинского назначения. Радиация. Часть 2. Выбор стерилизационной дозы*

ISO 13408-2, *Асептическая обработка изделий медицинского назначения. Часть 2. Фильтрация*

ISO 13408-3, *Асептическая обработка изделий медицинского назначения. Часть 3. Лيوфиоизация*

ISO 13408-4, *Асептическая обработка изделий медицинского назначения. Часть 4. Технология очистки на месте*

ISO 13408-5, *Асептическая обработка изделий медицинского назначения. Часть 5. Стерилизация на месте*

## ISO 13408-1:2008(R)

ISO 13408-6, *Асептическая обработка изделий медицинского назначения. Часть 6. Системы изоляторов*

ISO 13485, *Медицинские изделия. Системы менеджмента качества. Требования к регламентирующим назначениям*

ISO 14160, *Стерилизация одноразовых медицинских изделий, содержащих материалы животного происхождения. Валидация и текущий контроль стерилизации с помощью жидких стерилизующих средств*

ISO 14644-1:1999, *Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха*

ISO 14644-2, *Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Требования к контролю и мониторингу для подтверждения постоянного соответствия ISO 14644-1*

ISO 14644-3, *Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 3. Методы испытаний*

ISO 14644-4, *Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 4. Разработка, конструирование и запуск*

ISO 14644-5, *Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 5. Операции*

ISO 14644-7, *Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 7. Отдельные устройства (вытяжки чистого воздуха, перчаточная камера, изоляторы и мини-среды)*

ISO 14698-1, *Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Контроль биоагрязнения. Часть 1. Основные принципы и методы*

ISO 14698-2, *Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Контроль биоагрязнения. Часть 2. Оценка и интерпретация данных о биоагрязнении*

ISO 14937, *Стерилизация изделий медицинского назначения. Общие требования для определения характеристик стерилизующего вещества и для разработки, валидации и текущего контроля процессов стерилизации медицинских изделий*

ISO 14971, *Изделия медицинские. Применение менеджмента рисков к медицинским изделиям*

ISO 17665-1, *Стерилизация изделий медицинского назначения. Влажный жар. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских приборов*

ISO 20857<sup>1)</sup>, *Стерилизация изделий медицинского назначения. Сухой жар. Требования к разработке, валидации и текущему контролю процесса стерилизации медицинских приборов*

ICH *Руководство для производителей. Q9 Менеджмент риска качества*<sup>2)</sup>

### 3 Термины и определения

В рамках данного документа приняты следующие термины и определения:

---

1) Публикуется

2) Доступен на <http://www.ich.org>

### 3.1

#### **уровень активности action level**

утвержденные результаты микробиологического контроля или контроля уровня частиц, требующие немедленных действий по исследованию и корректировке

### 3.2

#### **шлюз airlock**

комната с взаимосвязанными дверями, предназначенная для поддержания контроля давления между двумя комнатами с разным классом чистоты

### 3.3

#### **уровень готовности alert level**

утвержденные результаты микробиологического контроля или контроля уровня частиц, дающие раннее предупреждение о потенциальном отклонении от нормальных рабочих условий, при котором нет оснований для действий по корректировке, но при котором может потребоваться дополнительное исследование

### 3.4

#### **асептическая обработка aseptic processing**

обработка стерильного изделия, контейнеров и/или устройств в контролируемой среде, в которой подаваемый воздух, материалы, оборудование и персонал регулируются для поддержания стерильности

ПРИМЕЧАНИЕ Данное определение включает в себя мембранную фильтрацию, которая не может быть отделена от соответствующей асептической обработки.

### 3.5

#### **область асептической обработки aseptic processing area**

#### **АРА**

помещения для **асептической обработки** (3.4), состоящие из нескольких зон

### 3.6

#### **бионагрузка bioburden**

популяция жизнеспособных микроорганизмов на или в изделии и/или защитной системе стерилизации

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.2]

ПРИМЕЧАНИЕ В рамках процессов асептической обработки рассматриваемая бионагрузка это то, что находится на или в продукте, включая все влияющие факторы, такие как исходный материал, промежуточные состояния, другие компоненты и оборудование.

### 3.7

#### **био-обеззараживание bio-decontamination**

удаление микробиологического загрязнения или сведение его к приемлемому уровню

[ISO 13408-6:2005, определение 3.1]

## ISO 13408-1:2008(R)

**3.8**  
**очистка**  
**cleaning**  
удаление загрязнения с элемента до уровня, необходимого для дальнейшей обработки или использования

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.7]

**3.9**  
**составное изделие**  
**combination product**  
изделие, состоящее из лекарства/устройства, биологического элемента/устройства, лекарства/биологического элемента/устройства, физически, химически или каким-либо иным способом составленное или смешанное и производимое как единое целое

**3.10**  
**корректировка**  
**correction**  
действие, направленное на устранение установленных несоответствий

ПРИМЕЧАНИЕ Корректировка может проводиться совместно с корректирующими действиями.

[ISO 9000:2005; определение 3.6.6]

**3.11**  
**корректирующие действия**  
**corrective action**  
действия направленные на устранение причин установленных несоответствий или иных нежелательных ситуаций.

[ISO 9000:2005, определение 3.6.5]

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Причин несоответствий может быть более одной.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Корректирующее действие направлено на предотвращение повторных сбоев, в то время как **профилактические действия** (3.29) направлены на предотвращение возникновения сбоев в системе.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Существует различие между корректировкой и корректирующими действиями.

ПРИМЕЧАНИЕ 4 Корректирующие действия могут быть объектом контроля изменений.

**3.12**  
**зона критической обработки**  
**critical processing zone**  
зона в области асептической обработки, в которой изделие и критические поверхности подвергаются воздействию окружающей среды

**3.13**  
**критические поверхности**  
**critical surface**  
поверхности, которые могут вступать в контакт или непосредственно воздействовать на изделие или его упаковки или покрытия

**3.14**  
**апирогенизация**  
**depyrogenation**  
валидированный процесс, направленный на уничтожение или деактивацию эндотоксинов

**3.15**

**аттестация разработки  
design qualification**

проверка, что предлагаемая спецификация объекта, оборудования или системы приемлема для использования

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.12]

**3.16**

**зона прямой поддержки  
direct support zone**

защитная зона, окружающая критическую зону обработки

**3.17**

**дезинфицирующее средство  
disinfectant**

химический агент, способный уменьшить количество жизнеспособных микроорганизмов

**3.18**

**дезинфекция  
disinfection**

удаление, разрушение или деактивация микроорганизмов на объектах или поверхностях

[ISO 14644-5:2004; определение 3.1.4]

**3.19**

**эндотоксины  
endotoxin**

липополисахариды, содержащиеся в клеточной стенке грамотрицательных бактерий, которые являются устойчивыми к тепло стабильными и вызывают различные воспалительные реакции у человека и животных

**3.20**

**изоляты окружающей среды  
environmental isolates**

микроорганизмы, присутствующие в и/или изолированные от окружающей среды при обработке или производстве

**3.21**

**процедура облачения  
gowning procedure**

определенные меры по снижению риска заражения при одевании защитной одежды, требуемой для нахождения в **АРА** (3.5)

**3.22**

**изделие медицинского назначения  
health care product**

медицинское(ие) устройство(а), включая устройство(а) для *in vitro* диагностики, или медицинский(ие) продукт(ы), включая биофармацевтическое(ие).

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.20]

**3.23**

**воздушный фильтр высокой степени эффективности  
high efficiency particulate air filter**

**HEPA фильтр**

удерживающая матрица с минимальной эффективностью сбора частиц 99,97% (т.е. максимальное пропускание 0,03% для частиц размером 0,3 мкм)

## ISO 13408-1:2008(R)

### 3.24

#### **зона непряой поддержки**

#### **indirect support zone**

зона внутри области асептической обработки, защищающая зону прямой поддержки

**ПРИМЕЧАНИЕ** Требуемый уровень чистоты зоны непряой поддержки зависит от активности асептической обработки в зоне непряой обработки.

### 3.25

#### **аттестация ввода в эксплуатацию**

#### **installation qualification**

#### **IQ**

процесс признания и подтверждения документацией того, что оборудование оснащено и установлено в соответствии с его спецификацией

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.22]

### 3.26

#### **изолятор**

#### **isolator**

купол, способный предотвратить попадание загрязняющих веществ при помощи внутренних/внешних физических отделений, и могущий быть предметом для проведения внутренней биологической дезактивации

**ПРИМЕЧАНИЕ** Изоляторы по размерам может варьироваться от маленькой коробочки до большой комнаты.

### 3.27

#### **аттестация эксплуатации**

#### **operational qualification**

#### **OQ**

процесс признания и подтверждения документацией того, что установленное оборудование функционирует в пределах predetermined уровней при использовании в соответствии с техническими инструкциями

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.27]

### 3.28

#### **аттестация эксплуатируемого оборудования**

#### **performance qualification**

#### **PQ**

процесс признания и подтверждения документацией того, что оборудование, установленное и работающее в соответствии с техническими инструкциями, соответственно выполнено в соответствии с predetermined критериями и, таким образом, получаемая продукция удовлетворяет своей спецификации

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.30]

### 3.29

#### **профилактические действия**

#### **preventive action**

действия, направленные на устранение причин потенциальных несоответствий или иных нежелательных ситуаций

[ISO 9000:2005, определение 3.6.4]

**ПРИМЕЧАНИЕ 1** Причин несоответствий может быть более одной.

**ПРИМЕЧАНИЕ 2** Профилактические действия направлены на предотвращение возникновения сбоев, в то время как **корректирующие действия** (3.11) направлены на предотвращение повторных сбоев в системе.

### 3.30

#### **аттестация qualification**

документально оформленные процессы, используемые производителями изделий медицинского назначения для обеспечения надежности и производительности оборудования и/или процесса до утверждения для использования при производстве

ПРИМЕЧАНИЕ Аттестация оборудования и/или процесса обычно включает **аттестацию ввода в эксплуатацию** (3.25), **аттестацию эксплуатации** (3.27) и **аттестацию эксплуатируемого оборудования** (3.28).

### 3.31

#### **контроль рисков risk control**

процесс, при котором принятые решения и меры влияют на снижение уровня риска до, или сохранения в установленном пределе

[ISO 14971:2007, определение 2.19]

### 3.32

#### **разделительное устройство separative device**

оборудование, использующее конструктивные или динамические средства для достижения определенного уровня разделения внутренней и внешней поверхностей определенного объема

ПРИМЕЧАНИЕ Некоторые производственные примеры разделительных устройств: вытяжки воздушной очистки, изоляционные тамбуры, перчаточные камеры, изоляторы и мини-среды.

[ISO 14644-7:2004, определение 3.17]

### 3.33

#### **смена shift**

определенный период работы или производства, выполняемый одной группой рабочих

ПРИМЕЧАНИЕ Обычно не более 12 ч.

### 3.34

#### **стерильность sterility**

отсутствие жизнеспособных микроорганизмов

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.43]

ПРИМЕЧАНИЕ На практике нет таких доказанных утверждений о полном отсутствии микроорганизмов, см. **стерилизация** (3.35).

### 3.35

#### **стерилизация sterilization**

валидированный процесс, используемый для достижения отсутствия жизнеспособных микроорганизмов на изделии

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.47]

### 3.36

#### **стерилизация в конечной упаковке terminal sterilization**

процесс, при котором изделие стерилизуется в его защитной системе стерилизации

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.52]

## ISO 13408-1:2008(R)

### 3.37

**воздушный фильтр ультранизкой степени пропускания**

**ultra low penetration air filter**

**ULPA фильтр**

матрица, сохраняющая эффективность 99,999% при размерах частиц 0,3 мкм

### 3.38

**направленный поток воздуха**

**unidirectional airflow**

поток воздуха, имеющий определенное направление

### 3.39

**единичная операция**

**unit operation**

определенный химический или физический шаг в процессе производства

ПРИМЕЧАНИЕ См. пример технологической схемы в Приложении А.

### 3.40

**валидация**

**validation**

документально оформленный процесс получения, регистрации и интерпретации результатов, необходимых для установления того, что в результате процесса будет выпускаться продукция, соответствующая заданным характеристикам

[ISO/TS 11139:2006, определение 2.55]

### 3.41

**худший случай**

**worst case**

набор условий, представляющих наибольшее сомнение в чистоте и безопасности изделия, полученного в результате стандартной процедуры

## 4 Элементы системы контроля качества

### 4.1 Общие положения

**4.1.1** Должна быть предусмотрена система контроля качества, соответствующая характеру операций, для обеспечения контроля над всей деятельностью, затрагивающей асептическую обработку. Если не применяется национальный, региональный или международный документ по надлежащей производственной практике (например, GMP всемирной организации здравоохранения), система контроля качества должна соответствовать требованиям ISO 9001 и/или ISO 13485.

ПРИМЕЧАНИЕ Руководство по выбору подходящей модели дано в ISO 9004 и ISO/TR 14969.

**4.1.2** Должно быть разработано и осуществляться документирование процедур каждой фазы разработки, проверки, постоянного мониторинга и контроля асептической обработки.

**4.1.3** Документы, требуемые этой частью ISO 13408, должны быть рассмотрены и утверждены уполномоченным персоналом.

**4.1.4** Отчеты о разработке, проверки, постоянном мониторинге и контроле должны сохраняться для предоставления свидетельств соответствия требованиям данной части ISO 13408.



## **4.2 Распределение обязанностей**

**4.2.1** Обязанности и полномочия для осуществления, исполнения и мониторинга процедур, описанных в данной части ISO 13408 должны быть у квалифицированного персонала, как определено в ISO 13485.

**4.2.2** Администрация несет ответственность за предоставление необходимого для проведения требуемых работ количества сотрудников и за проведение контроля. Руководство должно периодически проводить обзор эффективности системы контроля качества для достижения необходимых улучшений в каких-либо областях.

**4.2.3** Если действия, попадающие под требования данной части ISO 13408, осуществляются разными организациями с независимыми системами контроля качества, то должны быть определены обязанности и полномочия каждого участника.

## **4.3 Калибровка**

**4.3.1** Должны быть определены документируемые процедуры для калибровки всех измерительных инструментов или измерительных систем.

**4.3.2** Точность и допустимые отклонения всех измерительных инструментов должна быть достаточной для процесса измерения.

## **5 Определение процесса асептической обработки**

### **5.1 Общие положения**

**5.1.1** Асептическая обработка – деятельность, состоящая из множества единичных операций, которые должны эффективно сочетаться для сохранения стерильности.

Цель определения процесса асептической обработки состоит в получении полного представления о необходимом объединении различных элементов. Типичные элементы представлены в Приложении В.

**5.1.2** Обоснования проведения асептической обработки должны быть документально подтверждены.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Предпочтительной является стерилизация в конечной упаковке.

**5.1.3** Исходя из определения процесса асептической обработки должна проводиться оценка рисков асептической обработки. Методы и процедуры управления этими рисками должны быть описаны и выполнены (см. 5.2). Остаточный риск должен быть оправданным.

**5.1.4** Определение процесса асептической обработки должно быть пересмотрено после некоторого интервала или если произошли изменения, которые могли повлиять на изделие или вызвать существенное событие (например, партия не стерильна).

**5.1.5** При определении процесса асептической обработки рассматривается весь процесс и дается обоснованное описание того, как каждый элемент, участвующий в обработке, способствует достижению и поддержанию стерильности изделия.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Для получения требований к асептически изготавливаемым изделиям медицинского назначения, которые будут маркироваться “Стерильно”, см. стандарт ISO 15223 и национальные или региональные требования, данные, например, в EN 556-2 или ANSI/AAMI ST67:2003.

## ISO 13408-1:2008(R)

### 5.2 Контроль риска

#### 5.2.1 Общие положения

**5.2.1.1** Процесс контроля рисков должен осуществляться согласно ISO 14971 и/или ICH Q9.

Риски, связанные с асептической обработкой должны выявляться, оцениваться и контролироваться для установления критериев приемлемости для всех элементов процесса асептической обработки.

Соблюдение требований, в соответствии с Разделом 6 и следующими и/или нормативными документами, могут быть использованы для демонстрации приемлемости этого метода контроля риска.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Хотя данная часть ISO 13408 в первую очередь касается вопросов микробиологического загрязнения, есть другие риски загрязнения, попадающие в рамки настоящего стандарта (например, эндотоксины, твердые частицы и химическое загрязнение).

**5.2.1.2** В стратегии управления рисками должны приниматься во внимание тип изделия и его клиническое применение. Контроль микробиологических рисков должен следовать согласно следующим четырем этапам:

- a) выявление рисков загрязнения;
- b) оценка рисков загрязнения
- c) мониторинг и обнаружение загрязнения;
- d) предотвращение загрязнения.

Меры, принимаемые для контроля рисков, должны быть соразмерны рискам.

Конкретные риски должны быть учтены и асептическая обработка должны быть разработана с учетом всех выявленных факторов (см. Таблицу С.1 для руководства).

#### 5.2.2 Определение риска микробиологического заражения

Каждая единичная операция должна оценивать риски, которые могут нанести ущерб качеству изделия. Факторы, которые необходимо рассмотреть, включают в себя:

- a) происхождение загрязнения:
  - 1) источники загрязнения;
- b) пути загрязнения:
  - 1) несоответствие метода асептической обработки;
  - 2) способность микроорганизмов пересечь барьер сегрегации;
  - 3) микроорганизмы, перенесенные через зону обработки;
- c) распространение загрязнения:
  - 1) благоприятные условия для распространения микробов;

d) обнаружение и удаление загрязнения:

- 1) обнаружение микробного загрязнения;
- 2) соответствующее удаление микробов.

**ПРИМЕЧАНИЕ** К примерам рисков высокой степени относятся процедуры, выполняемые персоналом, обработка стерильных изделий или инструментов и воздействия на изделие или критические поверхности окружающей среды. Степень риска зависит от уровня разделения между персоналом и изделием, и степени контроля над микробиологическим качеством окружающей среды.

### 5.2.3 Оценка риска загрязнения

Любые выявленные риски загрязнения должны быть оценены по отношению к потенциальному воздействию на качество изделия. Эта оценка должна включать оценку соответствующих процессов или данных мониторинга. Меры по минимизации рисков должны быть основаны на оценке рисков.

**ПРИМЕЧАНИЕ** В целях выявления рисков могут быть применены установленные процедуры, такие как анализ видов и последствий потенциальных отказов (Failure Mode and Effect Analysis, FMEA) или анализ рисков и критические точки контроля (Hazard Analysis of Critical Control Points, HACCP).

### 5.2.4 Контроль и обнаружение заражения

**5.2.4.1** Должен существовать порядок контроля асептической обработки.

**5.2.4.2** Процедуры контроля за процессом не должны быть ограничены условиями изоляции и идентификации микробного загрязнения. Мониторинг процесса должен также включать частицы и эндотоксины, в тех случаях, где созданы соответствующие условия. Другие риски загрязнений, не связанные непосредственно с асептической обработки, не рассматриваются в данной части стандарта ISO 13408.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Мониторинг частиц позволяет в реальном времени обнаруживать возможные отклонения в обработке.

**5.2.4.3** Контроль за бионагрузкой и эндотоксинами исходных материалов осуществляется как относящийся к изделию с учетом типа данного материала и его потенциала для микробиологического загрязнения. Уровни оповещения и действия уровней должны быть установлены в связи с опасностью распространения микробов и с учетом контроля методов, применяемых в этом процессе.

**5.2.4.4** Процесс асептической обработки должен контролироваться в целях обеспечения комплексного управления микробиологическим качеством. Должны контролироваться:

- e) микробиологическое качество изделия на определенных этапах производственного процесса (см. 6.8);
- f) микробиологическое качество производственной среды, включая воздух и поверхности помещения (см. 6.8.3.1), оборудования (см. 6.8.3.1), инструментов (см. 6.8.1.7);
- g) микробиологическое состояние перчаток и халатов персонала через определенные промежутки времени (см. 6.8).

**ПРИМЕЧАНИЕ 1** Наблюдение за активностью также является полезным в целях определения потенциальных источников возможного загрязнения.

**ПРИМЕЧАНИЕ 2** Контроль бионагрузки по отношению к установленным пределам лимитов требуется в некоторых юрисдикциях.

**5.2.4.5** Обоснование методов контроля должно быть документально оформлено.

## ISO 13408-1:2008(R)

**ПРИМЕЧАНИЕ** Также могут быть применимы фармакопические процедуры, такие как "Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств (определение общего числа жизнеспособных аэробных микроорганизмов)", используемые в Ph.Eur., JP и USP.

**5.2.4.6** Должна оцениваться применимость методов контроля и надежность результатов, полученных с помощью этих методов.

**ПРИМЕЧАНИЕ** В целом, имеющиеся методы микробиологического контроля не достаточно чувствительны для обнаружения всех видов микробного загрязнения.

**5.2.4.7** Данные, полученные в результате мониторинга должны оцениваться для принятия соответствующих мер. Результаты мониторинга должны быть сопоставлены с выявленными рисками в соответствии с процессом управления рисками.

### 5.2.5 Предупреждение заражения

**5.2.5.1** Как только риски правильно идентифицированы, должны быть проведены профилактические действия для минимизации или исключения этих рисков.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Такие меры могут включать в себя изменение в конструкции, дополнительные испытания или изменения процедур.

**5.2.5.2** Должны быть проведены соответствующие измерения для установления эффективности профилактических действий.

## 6 Производственная среда

### 6.1 Общие положения

**6.1.1** Производственная среда должна быть спроектирована и построена в соответствии с ISO 14644-4.

**6.1.2** Должны быть определены объекты программы контроля производственной среды.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Асептическая обработка направлена на предотвращение загрязнения продукта. Защита персонала и окружающей среды рассматривается как вспомогательный элемент асептической обработки в тех случаях, когда обрабатывается сильнодействующее или цитотоксическое изделие медицинского назначения.

**6.1.3** Программа контроля производственной среды должна охватывать:

- a) Проектирование и оформление АРА, в том числе:
  - 1) физические параметры комнат;
  - 2) разделение зон по чистоте;
- b) Системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (heating, venting and air conditioning, HVAC) АРА, включая:
  - 1) скорость воздушного потока, количество смен воздуха в час и дифференциальное давление;
  - 2) распределение воздушного потока в зоне критической обработки (и зоне прямой поддержки, если это необходимо);
  - 3) температура и относительная влажность воздуха;
- c) надлежащие параметры контроля и набор контрольных уровней частиц и микроорганизмов;
- d) введение и выведение вспомогательных веществ;

- e) внесение и удаление материалов, компонентов, изделий и отходов;
- f) процедуры очистки и дезинфекции;
- g) положения и процедуры, включая методы одевания для входа и выхода персонала;
- h) доступ для обслуживания и ремонта;
- i) поведения и деятельности персонала в АРА;
- j) положения по способам корректировки в пределах АРА;
- k) пути перемещения персонала;
- l) борьбу с вредителями.

## **6.2 Разработка производственной среды**

### **6.2.1 Общие положения**

**6.2.1.1** АРА должна быть спроектирована и построена в соответствии с ISO 14644-1, ISO 14644-4 и ISO 14644-7.

**6.2.1.2** Дизайн АРА должен быть совместим с процессами или видами изделий, обрабатываемыми в АРА.

**6.2.1.3** Для каждой АРА должен проводиться и записываться обзор проектов. Он должен показать, что дизайн соответствует или эквивалентен процессу асептической обработки. Должны сохраняться отчеты по обзорам проектов (см. 4.1.4).

**6.2.1.4** Перед выполнением значительных изменений в АРА, должен проводиться обзор конструкции, включая оценку рисков.

### **6.2.2 Особенности конструкции**

**6.2.2.1** Потолки, стены, системы перегородок и полы должны быть спроектированы и изготовлены таким образом, чтобы облегчить очистку и дезинфекцию помещения, а также свести к минимуму или предотвратить накопление частиц и микроорганизмов. Выбираются материалы, устойчивые к неоднократному применению моющих средств и используемых дезинфекторов. Края пола чистых комнат в месте стыка со стенами должны быть закрыты и запечатаны.

**6.2.2.2** Потолки должны быть герметичными для предотвращения попадания частиц из вышележащих помещений. Фильтры, корпуса и рамы фильтров, диффузоры, лампы или любые другие места проникновения должны быть опечатаны и установлены заподлицо с потолком. Подвесные потолки и элементы стен должны быть герметичными для предотвращения загрязнения от окружающих областей.

**6.2.2.3** Должны быть интегрированы окна в стены чистых комнат для возможности наблюдения за процессом асептической обработки и сведения к минимуму необходимости обеспечения доступа в чистые комнаты по любым причинам, исключая непосредственное участие в процессе обработке. Если стекла вставлены в стены и двери, они не должны быть открывающимися, установленными заподлицо на поверхности в АРА.

**6.2.2.4** В тех случаях, когда системы связи проводятся в АРА, они должны быть сконструированы с учетом облегчения уборки помещения.

**6.2.2.5** В тех случаях, когда используются барьеры для направления воздушного потока, используемые материалы должны быть долговечными и устойчивыми к используемым очищающим и дезинфицирующим средствам.

## ISO 13408-1:2008(R)

**6.2.2.6** Конструкция АРА должна быть такой, чтобы свести к минимуму количество горизонтальных поверхностей и обеспечить адекватную очистку и дезинфекцию потолков, полов, стен и других поверхностей.

**6.2.2.7** Трубы, воздуховоды и другие коммуникации должны быть установлены таким образом, что они не создавали ниши, незапечатанные отверстия или поверхности, трудно поддающиеся очистке.

Трубы, трубопроводы и кабели, если это возможно, должны быть проведены в зонах внешнего обслуживания или воздуховодах. Точки отвода мощности, щитки, ответвления и коннекторы должны быть спроектированы и установлены в АРА так, чтобы облегчить регулярную очистку и избежать нарастание загрязнения на или за защитным покрытием. В тех случаях, когда невозможно избежать применения защитных кожухов или покрытий (например, коммутаторы оборудования), они должны быть опечатаны для предотвращения загрязнения АРА и должны быть открыты, если АРА не используется.

**6.2.2.8** В случае, если стоковые системы соединены с технологическим оборудованием, должны применяться профилактические меры по предотвращению обратного тока. В других областях раковины и стоковые отверстия должны быть удобными для дезинфекции. Должны быть оборудованы отверстия для вывода воздуха между машиной или раковиной и стоковым отверстием для предотвращения обратного загрязнения. Половое стоковое отверстие в зонах не прямой поддержки (см. 6.3.4), должны быть пригодны для дезинфекции, оснащены заграждающими фильтрами или гидрозатворами и должны быть опечатаны, когда они не используются.

## 6.3 Размещение оборудования

### 6.3.1 Общие положения

**6.3.1.1** Асептическое производство стерильных изделий должно осуществляться в АРА. Операции, связанные с подготовкой компонентов, подготовкой и заполнением изделия, должны осуществляться в отдельных зонах в рамках АРА.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Разделение (или отделение) в АРА достигается путем выметания воздухом (циркуляции воздуха), различия давлений, физическими барьерами или их комбинаций, см. ISO 14644-4.

При обработке в АРА сенсibiliзирующих агентов, цитотоксических или иных опасных материалов, должны применяться соответствующие наборы инструментов.

**6.3.1.2** Размещение оборудования в АРА должно облегчать доступ оператора и обслуживающего персонала при устранении или сведении к минимуму воздействия открытых контейнерах или изделий на окружающую среду.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Там, где это возможно, коммуникации и оборудование должны быть выведены наружу, чтобы обеспечить возможность работы персонала извне АРА.

**6.3.1.3** В тех случаях, когда может быть сделана ссылка на классификацию, представленную в серии ISO 14644, эти классы относятся к оперативному состоянию.

### 6.3.2 Зона критической обработки

**6.3.2.1** Зоны критической обработки должны быть отделены и эксплуатироваться таким образом, чтобы условия, представленные в ISO 14644-1:1999, класс 5, поддерживались при нормальных эксплуатационных условиях.

**ПРИМЕЧАНИЕ 1** Настоящая часть ISO 13408 ссылается на классификацию в соответствии с ISO 14644-1. Для других региональных систем классификации, см. Приложении D.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Примеры действий, обычно осуществляемых в зоне критической обработки:

- a) асептическая сборка наполняемого оборудования;
- b) асептические соединения;
- c) асептическое приготовление смесей;
- d) наполнение изделия, контейнеров и пробок;
- e) установка и переноска первично стерилизованных упаковочных материалов;
- f) асептическое наполнение, закупорка, перенос открытых или частично закупоренных флаконов, учитывая промежуточные состояния;
- g) мониторинг окружающей среды.

**6.3.2.2** В тех случаях, когда для разделения зон критической обработки используются изоляторы или аналогичные сепаративные устройства, применяется ISO 13408-6 и ISO 14644-7.

### 6.3.3 Зоны прямой поддержки

Для зоны критической обработки, должна быть предусмотрена зона прямой поддержки со средой, удовлетворяющей условиям, по крайней мере, ISO 14644-1:1999, класс 7, для предотвращения загрязнения критические зоны обработки.

В случае изолятора или аналогичного сепаративного устройства, необходимый класс окружающей среды определяется оценкой рисков. Как правило, использование класса 8 по стандартам ISO, в соответствии с ISO 14644-1:1999 или позднее, основано на применении систем изоляторов. Особые условия в комнате (окружающей среде), применяются для изоляторов отрицательного давления (см. ISO 13408-6).

ПРИМЕЧАНИЕ Примеры действий, обычно осуществляемых в зоне прямой поддержки:

- a) перенос и подготовка упаковочных материалов для внесения в зону критической обработки;
- b) удаление закрытых изделий из зоны критической обработки;
- c) подготовка операторов для входа в зону критической обработки (например, дезинфекция перчаток, расстановка инструмента).

### 6.3.4 Зоны непрямой поддержки

Зоны непрямой поддержки внутри АРА должны быть отделены и должны защищать чистые зоны прямой поддержки. Требуемый класс чистоты зависит от выбранного механизма разделения.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Как правило предусматривается чистая зона, соответствующая ISO 14644-1:1999, класс 8.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Примеры действий, обычно осуществляемых в зоне непрямой поддержки:

- a) подготовка растворов для фильтрации изделий;
- b) комплектование очищенного оборудования для стерилизации;
- c) очистка оборудования.

## ISO 13408-1:2008(R)

### 6.3.5 Материалы шлюзов, люков для передачи и окон для вывода изделий

**6.3.5.1** Шлюзы и люки для передачи должны быть соответствующего размера, чтобы обеспечить передачу материалов без сдавливания, и должны быть оснащены блокировкой дверей для предотвращения одновременного открытия.

**6.3.5.2** Ввод или выхода материалов, вносимых в или выносимых из АРА, должен достигаться либо путем разделения по времени или разделением шлюзов по материалам с соответствующей очисткой и обеззараживанием между ними.

**6.3.5.3** Экологическое качество воздуха в шлюзе в покое должно соответствовать самому чистому классу из всех, к которым он подсоединен.

**6.3.5.4** Окно для вывода изделий должны быть выбрано наименьшим из возможных практических соображений. Окно не должно подвергать риску чистоту или разделение зоны критической обработки.

### 6.3.6 Шлюзы для персонала

**6.3.6.1** Персонал и материалы должны поступать через разные шлюзы.

**6.3.6.2** Гардеробные должны быть спроектированы с четким разделением на чистую сторону с входом в чистую комнату и менее чистую сторону с окружающей средой более низкого класса. На чистой стороне в покое должен быть тот же класс чистоты, как в области, в которую она ведет.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Для облегчения переодевания персонала и для минимального разделения комнаты на чистую и менее чистую стороны шлюза обычно используются вращающиеся стеллажи.

Разделение входящего в зону прямой поддержки персонала и выходящего из нее, в соответствии с оценкой рисков, должно быть достигнуто либо путем разделения по времени или созданием отдельных входного и выходного маршрутов.

Шлюзы для персонала должны быть снабжены блокировкой дверей для предотвращения одновременного открытия дверей в чистую и менее чистую области. Если блокировка не предусмотрена, двери должны быть оснащены аудиовизуальными индикаторами и записывающими системами. Аварийные выходы должны быть оснащены средствами, показывающими, как их открыть.

**6.3.6.3** Необходимо обеспечить достаточно места для возможности облачения (одеть, см. 8.3.1.2) и удаления (снять) одежды для чистой комнаты без загрязнения.

**6.3.6.4** Должно быть обеспечено пространство и средства для хранения стерильной одежды, утилизации загрязненной одежды, мытья и дезинфекции рук. Средства для мытья рук должны быть обеспечены в области, соответствующей ISO 14644-1:1999, класс 8 или в других областях классом ниже.

Должна быть визуальна отображена соответствующая практика облачения.

Гардеробные, имеющие доступ к зонам прямой поддержки, должны быть оборудованы зеркалом, чтобы оператор мог убедиться, что надел все детали костюма.

### 6.3.7 Подсобные помещения

Подсобные помещения (такие, как зоны чистки, системы энергоснабжения и коммуникации), а также туалет и буфет должны быть отделены от АРА во избежание нарушения разделения областей.



## 6.4 Пути перемещения материалов и персонала

### 6.4.1 Общие требования

**6.4.1.1** Процедуры перемещения материалов и персонала должны быть четко определены. Они должны описывать пути перемещения персонала и переноса и обработки материалов, компонентов и оборудования, поставляемых в АРА, с тем чтобы:

- a) сохранить целостность зон критической обработки;
- b) минимизировать проникновение загрязнений извне АРА, и задержать любые такие загрязнения, что они не достигли зоны критической обработки;
- c) предотвратить перекрестное загрязнение в АРА, обеспечить разделение чистых и грязных предметов, а также обеспечить разделение стерилизованных и не стерилизованных компонентов.

**6.4.1.2** Доступ в АРА должна быть обеспечен только обученному и квалифицированному персоналу (как описано в Разделе 8), одетому надлежащим образом. (см. в 8.3.2).

### 6.4.2 Внесение материалов и компонентов в АРА

**6.4.2.1** Доступ и транспортировка материалов, компонентов и оборудования в и из шлюзов должна контролироваться для поддержания разделения чистой комнаты в соответствии со всеми указанными эксплуатационными условиями.

**6.4.2.2** Соприкасающиеся транспортеры не должны следовать между зонами с различными классами чистоты.

**6.4.2.3** Материалы, внесенные в зону критической обработки, за исключением обоснованных случаев, должны быть стерилизованы. Если стерилизация не возможна (например, счетчик частиц), материалы и/или оборудования должны быть биообеззаражены. Такие материалы могут быть включены в программу контроля.

Если это возможно, предписанное оборудование должно быть оставлены в АРА для сведения к минимуму опасности внесения загрязнений.

**6.4.2.4** Каждый из процессов стерилизации, применяемых для стерилизации компонентов или материалов, используемых в АРА, должен быть проверены в соответствии с ISO 11135-1, ISO 11137-1, ISO 11137-2, ISO 14160, ISO 14937, ISO 17665-1 или ISO 20857.

**6.4.2.5** Приборы и процедуры, применяемые в шлюзах для биообеззараживания материалов, вносимых АРА, в которой отсутствуют микроорганизмов, должны быть проверены.

**6.4.2.6** Бионагрузка сырья, полуфабрикатов и других компонентов и оборудования, которые должны стерилизоваться и вноситься в АРА, должна быть определена с установленной и обоснованной периодичностью, основанной на оценке рисков.

**6.4.2.7** Смешивание масс растворов и суспензий должно контролироваться в целях предотвращения возможного роста на микробиологическом уровне и возможного наличия эндотоксинов, что может произойти до того момента, когда основная часть раствора будет стерильно отфильтрована.

Растворы должны смешиваться в соответствующих защищенных емкостях. Должно быть определено максимальное время выдержки раствора до фильтрации.

## ISO 13408-1:2008(R)

### 6.5 Системы HVAC

#### 6.5.1 Общие требования

Чистые комнаты в АРА должны вентилироваться и разделяться для возможности указания условий чистоты, которые будут поддерживаться в рамках оперативных условий. Воздух, поступающий в АРА, должен проходить через HEPA фильтр для достижения заданного класса чистоты (см. 6.2).

#### 6.5.2 Обработка воздуха

**6.5.2.1** В АРА, воздух, отфильтрованный на HEPA фильтре, должен поддерживаться более высоким классом по отношению к окружающим областям с более низким классом чистоты при всех эксплуатационных условиях.

В зонах критической обработки направленный поток воздуха достаточной скорости для обеспечения адекватной защиты должны действовать иначе, чем в изоляторах. См. 5.4 ISO 13408-6:2005.

**6.5.2.2** Должно быть определено количество смен воздуха за час и дифференциальное давление, в том числе и пределы и точки измерений. Названные параметры должны быть зарегистрированы для доказательности поддержания указанных условий в течение этого процесса.

#### 6.5.3 Распределение воздушного потока

**6.5.3.1** В зонах критической обработки и прямой поддержки должно быть разработано эффективное распределение воздушных потоков. Эффективность должна быть продемонстрирована, проверена и задокументирована, как продемонстрированная в исследованиях воздушной визуализации при определенных рабочих условиях, для гарантии того, что воздушный поток не представляет риск загрязнения (например, распределение частиц из лиц, создающих частицы, операций или машин в зону более высокого риска для продукта).

**6.5.3.2** В тех случаях, когда указывается наличие направленного потока воздуха, его обеспечение должно оцениваться соответствующими средствами на заранее определенном интервале для каждого HEPA фильтра, и распределение воздушного потока должно восстанавливаться после каждого внесенного изменения.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Значительное снижение скорости может увеличить возможность загрязнения и изменения в скорости может влиять на распределение направленных воздушных потоков.

**6.5.3.3** Следует принять меры для сведения к минимуму таких нарушений в направленных потоках, как турбулентность, которая может вмешиваться в выводящее действие воздуха.

#### 6.5.4 Температура и относительная влажность воздуха

**6.5.4.1** Температура и относительная влажность воздуха в АРА должна поддерживаться в диапазоне, комфортном для персонала, работающего в нем, и совместимом со свойствами обрабатываемого изделия. Эти требования должны быть удовлетворены при наличии полного оперативного персонала и оборудования в эксплуатации.

**6.5.4.2** Температура, влажность и уровень давления должны контролироваться, регистрироваться и, при необходимости, должен быть дан сигнал тревоги.

#### 6.5.5 HEPA (включая ULPA) фильтры

##### 6.5.5.1 Общие требования

Фильтры должны быть проверены согласно ISO 14644-3.

### 6.5.5.2 Сертификация HEPA фильтров

**6.5.5.2.1** HEPA фильтры, используемые для поддержания экологических условий в АРА, должны оцениваться определенным испытанием с аэрозольной нагрузкой на установке завода-изготовителя.

**6.5.5.2.2** Платежная квитанция на HEPA фильтры должна сопровождаться сертификатом поставщика, свидетельствующим о том, что фильтр имеет эффективность удержания частиц от 0,3 мкм и крупнее не менее 99,97 %.

### 6.5.5.3 Испытание на утечку установленного фильтра

**6.5.5.3.1** При установке в АРА HEPA фильтры должны выдерживать испытание на утечку, проведенное определенным способом (например, испытание с аэрозольной нагрузкой).

**6.5.5.3.2** Для зон критической обработки и прямой поддержки должна быть подтверждена целостность HEPA фильтра.

ПРИМЕЧАНИЕ Обычно испытание проводится каждые 6 месяцев.

### 6.5.5.4 Отказ HEPA фильтра

**6.5.5.4.1** Если целостность фильтр может быть нарушена, должны быть документально оформленные процедуры испытания фильтров, в тех случаях, когда их целостность поставлена под сомнение.

**6.5.5.4.2** В случае отказа фильтра должно быть проведено документально оформленное исследование для выявления потенциальных причин отказа, и документально подтверждены любые принятые меры по исправлению положения. A documented management review of investigation reports shall be conducted in accordance with defined procedures. Документально оформленный контроль руководством исследования должно проводиться в соответствии с установленными процедурами.

**6.5.5.4.3** Должен быть указан процент лицевой поверхности фильтра, которую можно восстановить.

## 6.6 Аттестация чистых комнат

Чистые комнаты должны быть аттестованы для подтверждения того, что они соответствуют требованиям, указанным в ISO 14644-1, ISO 14644-2, ISO 14644-3, ISO 14644-4, ISO 14644-5 и ISO 14644-7, и применимых нормативных документам, также они должны быть совместимы с программами контроля загрязнения производственной среды в покое и в условиях эксплуатации. Это должно быть отражено в официальной программе аттестации.

## 6.7 Системы коммуникаций и дополнительное оборудование

### 6.7.1 Общие требования

**6.7.1.1** Системы коммуникаций в АРА должны быть сконструированы, расположены и установлены таким образом, чтобы не возникала возможность загрязнения чистых комнат от них.

**6.7.1.2** Должны проверяться системы производства, хранения и распространения для процессов, связанных с коммуникациями, такие как дистиллированная вода, вода для инъекций, сжатый воздух (и/или другой газ), чистый пар, очистка на месте/стерилизация на месте.

### 6.7.2 Вода и сточные воды

**6.7.2.1** В областях с классом чистоты по ISO 14644-1:1999 7 и выше, не должно быть кранов для воды, бассейнов и стоков. В тех случаях, когда вода необходима для работы оборудования (например, для охлаждения), она должны содержаться в закрытых системах во избежание загрязнения АРА.

## ISO 13408-1:2008(R)

Целостность замкнутой системы водяного охлаждения должна подтверждаться с определенной периодичностью.

**6.7.2.2** Вода, используемая в подсобных помещениях областях (например, для мытья первичных упаковочных материалов), должна быть приемлемого качества для предотвращения внесения загрязнений во время процесса. Вода, используемая в процессе, должны соответствовать требованиям, указанным в Приложении E.

### 6.7.3 Газы

Все сжатые газы (за исключением горючих газов), которые участвуют в асептической обработке, должны быть сухими и очищенными от масла. Газы, вступающие в непосредственный контакт со стерильным изделием, контейнером/затвором или критическим поверхностями, должны быть стерилизованы посредством фильтров. Целостность стерилизационных фильтров должна быть проверена перед их использованием, проверка должна проводиться регулярно, предпочтительно линейным испытанием.

### 6.7.4 Вакуумные коммуникации

**6.7.4.1** Если используется портативное оборудование для вакуумной очистки, оно должно быть снабжено выхлопным фильтром с эффективностью, не меньшей, чем эффективность фильтрации воздуха в данной области.

**6.7.4.2** Если вакуумный источник стационарен, он должен быть разработан так, чтобы предотвратить образование обратного потока.

## 6.8 Программы контроля окружающей среды и персонала

### 6.8.1 Общие требования

**6.8.1.1** АРА должны контролироваться на наличие загрязнений жизнеспособными микроорганизмами и частицами в соответствии с определенными документально оформленными программами, описывающими установленный порядок микробиологического контроля и контроля за частицами в областях обработки и производства и включающими план корректировочных действий в случае превышения определенного уровня активности.

ПРИМЕЧАНИЕ Информацию о различных зонах и областях см. в Приложении F.

**6.8.1.2** Технические характеристики должны быть установлены в соответствии с подходящим стандартам по контролю за частицами: ISO 14644-1, ISO 14698-1 и ISO 14698-2 и/или соответствующими требованиями GMP, и должны учитывать оценку риска и результаты проверочных исследований.

**6.8.1.3** План выбора образцов в надлежащих документах, по крайней мере, должен описывать:

- a) контролируемые области;
- b) периодичность контроля;
- c) условия контроля (в покое и/или при эксплуатации);
- d) метод контроля;
- e) время и продолжительности отбора проб;
- f) уровни активности и уровень тревоги.

**6.8.1.4** Должна быть определена периодичность проведения мониторинга для различных зон.

- a) Для новых объектов, периодичность должна быть основана на оценке рисков.
- b) В иных случаях, периодичность должна быть основана на исторических данных мониторинга окружающей среды и с учетом нормативных требований.

**6.8.1.5** Зона критической обработки должна контролироваться в течение каждой оперативной смены.

Методы контроля не должны ставить под сомнение стерильности изделия.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Забор образцов с поверхностей обычно проводится в конце операции.

**6.8.1.6** Зоны прямой и непрямо́й поддержки могут контролировать реже зоны критической обработки. Должна быть определена периодичность контроля этих зон. Периодичность должна быть достаточной для определения трендов.

**6.8.1.7** В связи с ограничениями в планах забора образцов стационарных областей, текущий план выборки образцов должен включать положение о периодическом контроле выживаемости на дополнительных участках во время и/или после операции.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Примером такого дополнительного участка может быть поверхность инструмента, используемого в зоне критической обработки. Выбранные участки, как правило, имеют отношения к деятельности, которая представляет риск возможного загрязнения изделия.

**6.8.1.8** Дополнительный контроль будет осуществляться после первого запуска операции или после длительной остановки или изменения объекта.

## **6.8.2 Забор образцов при контроле за частицами**

Программы контроля за частицами для областей и оборудования, занятых в асептической обработке, в случае, если они могут повлиять на качество изделия или точность испытания, должны соответствовать ISO 14644-2.

**ПРИМЕЧАНИЕ 1** Допускается, что не всегда возможно продемонстрировать соответствие частным стандартам в точке обработки продукта при протекании асептического процесса из-за генерации частиц или капель в самом процессе.

**ПРИМЕЧАНИЕ 2** В некоторых юрисдикциях постоянный или периодический отбор проб необходим для зон критической обработки и рекомендуется для зон прямой поддержки.

## **6.8.3 Отбор образцов для микробиологического контроля окружающей среды.**

**6.8.3.1** План отбора образцов для микробиологического контроля должен содержать (в дополнение к 6.8.1.3) указание контрольных участков с активным и пассивным контролем воздуха и объектов для поверхностного контроля, в том числе поверхности оборудования.

**6.8.3.2** Участки для отбора образцов должны выбираться, основываясь на оценке риска загрязнения при определенной процедуре асептической обработки. Участки должны выбираться и согласовываться с участками, использовавшимися во время валидации, и представлять самый высокий микробиологический риск для изделий. Обоснование выбора участка должно быть документально подтверждено.

**6.8.3.3** Забор проб воздуха должен производиться во время эксплуатации помещения. Контактная поверхность изделия должна контролироваться только после завершения операции заполнения в целях предотвращения риска загрязнения изделия.

## ISO 13408-1:2008(R)

### 6.8.4 Контроль персонала

**6.8.4.1** Персонал, подготовленный и квалифицированный для работы в АРА подлежит контролю по программе стандартного микробиологического мониторинга. Данные мониторинга должны использоваться для выявления тенденций и оценки необходимости переподготовки персонала.

Ежедневно должны контролироваться отпечатки пальцев персонала в перчатках, присутствующего в зоне прямой поддержки и/или зоне критической обработки. Через определенные промежутки времени также должны сниматься образцы с одежды (например, оба предплечья, грудная клетка, капюшон). После испытания на микробное загрязнение и до очистки и стерилизации одежда не может быть использована для ношения в АРА.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Частота забора проб одежды и перчаток основывается на характере осуществляемой деятельности.

**6.8.4.2** Если установлено, что уровень микробиологической опасности часто повышается по вине персонала, должно быть проведено расследование и данный персонал не должен допускаться к работе в АРА. Должны быть представлены процедуры переподготовки и переквалификации.

### 6.8.5 Мониторинг процедур

**6.8.5.1** АРА необходимо регулярно проверять на наличие микроорганизмов с помощью количественных методов отбора проб воздуха. Полуколичественные методы отбора проб должны быть использованы в дополнение, например, засеянные чашки, мазки и контактные чашки, по мере необходимости. Для активного отбора проб используется оборудование, прошедшее калибровку. Основания выбора методики отбора проб должны быть документально подтверждены.

**6.8.5.2** Для используемых сред для роста должно быть показано, что они позволяют извлекать бактерии, дрожжи, плесень, которые могут возникнуть в производственной среде и/или продукте. Обоснования выбора среды микроорганизмов, используемых для определения их потенциала ускоренного роста, должны быть документированы.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Могут использоваться аттестованные среды, например, фармакопические среды, описанные в "Испытание микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств: определение общего числа жизнеспособных аэробных микроорганизмов".

**6.8.5.3** Программа микробиологического мониторинга окружающей среды должна включать характеристику найденных микроорганизмов (изолятов) для облегчения непрерывной оценки риска для данного изделия.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Все изоляты из зоны критической обработки определяются на видовом уровне, где это возможно. Глубина текущей характеристики или идентификации изолятов из других зон зависит от места отбора проб в АРА.

Разделение микробиологических изолятов должно быть частью исследования при отказе вследствие превышения уровней активности.

### 6.8.6 Оценка данных контроля

#### 6.8.6.1 Уровни активности и уровень тревоги

Уровни активности и уровень тревоги должны быть разработаны для всех участков забора проб в АРА. Для зоны критической обработки, должен исследоваться каждый обнаруженный микроорганизм. Уровень тревоги и уровни активности должны пересматриваться через определенные регулярные интервалы времени. Уровень тревоги в АРА должен быть получен и согласован с результатами, полученными на основе данных анализа тренда.

**ПРИМЕЧАНИЕ 1** Уровни активности в зонах поддержки, как правило, основаны на нормативных рекомендациях.

**ПРИМЕЧАНИЕ 2** Для новых объектов, для разработки уровней контроля часто используются данные микробиологического контроля из исторических данных, моделирование процесса, аттестация чистых комнат, а также исследования санитарной обработки.

Если уровни активности превышены, должно быть проведено соответствующее расследование, сопровождаемое корректирующими и профилактическими действиями. Повторяющиеся результаты уровней тревоги могут рассматриваться в качестве эквивалента превышения уровня активности.

### **6.8.6.2 Обзор данных и анализ тренда**

**6.8.6.2.1** Результаты каждого образца контроля окружающей среды в зоне критической обработки во время производства, должны быть пересмотрены в отношении уровней активности и тревоги, установленных для АРА до выпуска партии. Должны оцениваться воздействия любых смещений на качество изделия.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Осреднение результатов без должного рассмотрения отдельных высоких значений может скрыть неприемлемые локальные условия.

**6.8.6.2.2** Регулярно должна анализироваться информация о состоянии окружающей среды (как подсчет, так и виды микробных изолятов) на предмет выявления текущего тренда. Отчет по трендам, дающий обзор всех экологических наблюдений и тенденций, должен выдаваться через определенные промежутки времени. Отчет по трендам должен включать данные полученные для положения, смены, комнаты, оператора или других параметров. Должно быть начато исследование, если зафиксированы индивидуальные отклонения и/или тренды.

**ПРИМЕЧАНИЕ 1** Очень важно не игнорировать взаимосвязь между участками забора проб, так как тренд единичного участка не может обеспечить полное представление о контролируемой окружающей среде.

**ПРИМЕЧАНИЕ 2** Примеры трендов, приводящих к проведению исследования:

- a) тенденция к росту числа микроорганизмов на участке выборки;
- b) не часто встречаются случаи повторного возникновения микроорганизмов.

### **6.8.6.3 Исследования и отчеты**

**6.8.6.3.1** Исследования, проведенные с помощью документально оформленных процедур, должны быть инициированы следующими событиями, указывающими на возможные потери контроля за состоянием окружающей среды:

- a) отклонения выше уровней активности;
- b) отклонения выше уровня тревоги, указывающие на возможные негативные тенденции;
- c) увеличение числа микробов ниже уровней активности и выше исторических уровней;
- d) возникновение или сохранение необычных обстоятельств (например, длительные механические повреждения);
- e) проверка наблюдений, свидетельствующих о возможном увеличении риска загрязнения;
- f) документально оформленные неблагоприятные тенденции.

**ПРИМЕЧАНИЕ 1** Примеры элементов, рассматриваемых в ходе расследования:

- 1) масштабы проблемы;
- 2) собираемые данные (например, наблюдение за контролем на дополнительных позициях);
- 3) масштаб обзора данных контроля окружающей среды;
- 4) потенциальное воздействие на изделие (например, необходимость карантинной обработки продукции);

## ISO 13408-1:2008(R)

- 5) последующие проверки;
- 6) уведомление затрагиваемого ответственного персонала.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Испытания, которые могут потребоваться, например, для:

- выявления источника(ов) загрязнения;
- определения возможного влияния на отклонения качества продукции;
- демонстрации, что любые корректирующие меры оказались успешны и области вновь под контролем.

**6.8.6.3.2** Исследование должно быть документально подтверждено отчетом. Отчет должен быть рассмотрен и одобрен квалифицированным персоналом и распространяется среди ключевого ответственного персонала.

**6.8.6.3.3** При необходимости, в докладе должны содержаться рекомендации по корректирующим действиям и реализации продукции.

## 7 Оборудование

### 7.1 Аттестация

#### 7.1.1 Общие требования

Оборудование, используемое в асептической обработке или соответствующих испытаниях, таких как промывочный аппарат для компонентов, стерилизаторы, узлы фильтров, стерилизационные фильтры, запечатывающее оборудования, уплотнительные аппараты и лиофизоры должны быть подходящими для обеспечения пригодности к соответствующему использованию.

ПРИМЕЧАНИЕ В данной части ISO 13408 рассматриваются только особенности, специфичные для асептической обработки. Аттестация оборудования представляет собой более широкое понятие и для технической аттестации необходимы дополнительные обсуждения.

#### 7.1.2 Потребности потребителей

Документ по потребностям должен быть получен определением функциональности и производительности необходимого оборудования. Он должен быть рассмотрен и одобрен пользователем. Обсуждения (в дополнение к другим техническим вопросам или вопросы безопасности), должны, если это целесообразно, включать:

- a) качество конечной поверхности;
- b) спецификацию возможностей очистки;
- c) спецификацию возможностей стерилизации;
- d) легкость доступа к асептическим сборкам;
- e) избежание углублений в или под оборудованием;
- f) подходящий механизм коммунальных трубопроводов, воздухопроводов или кабелей для асептических операций;
- g) легкость доступа к внутренним работам без угрозы риска для АРА, включая возможность обслуживания оборудования извне, где это возможно;
- h) простота механической и электрической корректировки извне зоны критической обработки, где это возможно, или облегчение доступа с минимальными нарушениями зоны критической обработки;



- i) совместимость с оборудованием используемым при операциях в изоляторах, где это применимо;
- j) предотвращение загрязнения от компьютеров и клавиатур;
- k) установка оборудования с выхлопами с фильтрами таким образом, чтобы выхлопы имели, по меньшей мере, такой же класс качества воздуха, что воздух в области, в которую он выбрасывается;
- l) очистка на месте или стерилизация на месте.

### 7.1.3 Аттестация модели

**7.1.3.1** Оборудование должно быть спроектировано для использования в указанных чистых зонах, и должно отвечать функциональным требованиям безопасности, соответствующим его использованию.

**7.1.3.2** Для демонстрации пригодности оборудования, предназначенного для предполагаемого изделия или процесса должны быть собраны документально оформленные свидетельства.

### 7.1.4 Аттестация ввода в эксплуатацию

**7.1.4.1** Аттестация ввода в эксплуатацию должна осуществляться в соответствии с документально оформленными процедурами, которые должны иметь перекрестные ссылки на соответствующее оборудование и спецификации "как установлено". Для подтверждения того, что оборудование для работы в АРА поставлено и установлено соответствующим образом должны быть собраны документально подтвержденные доказательства. Инструменты должны быть откалиброваны перед аттестацией эксплуатации.

**7.1.4.2** Должны быть доступны инструкции по эксплуатации.

**7.1.4.3** Компьютеризированные системы управления и связанное с ними программное обеспечение, если таковое установлено, должны быть аттестованы до или одновременно с аттестацией эксплуатируемого оборудования.

### 7.1.5 Аттестация эксплуатации

Для доказательства того, что оборудование может работать в АРА притом, что условия, указанные для чистых комнат сохраняются, должны быть собраны документально подтвержденные свидетельства. Для оборудования, эксплуатируемого в зоне критической обработки, должны поддерживаться условия, соответствующие классу 5 по ISO 14644-1:1999 или выше при всех регулярно появляющихся условиях эксплуатации.

Аттестация эксплуатации должна продемонстрировать, что установленное оборудование способно обеспечить работу указанного процесса в течение определенного рабочего диапазона.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Примеры специфических моментов рассматриваемых, как правило, в ходе аттестации эксплуатируемого оборудования, используемого в асептической обработке:

- a) целостность барьеров;
- b) проверка распределения воздушных потоков и качества воздуха;
- c) проверка систем сигнализации.

### 7.1.6 Аттестация эксплуатируемого оборудования

**7.1.6.1** Данные, полученные во время аттестации ввода в эксплуатацию и аттестации эксплуатации, должны быть пересмотрены в соответствии с 7.1.4 и 7.1.5.

## **ISO 13408-1:2008(R)**

**7.1.6.2** Для проведения аттестации эксплуатируемого оборудования должны быть установлены требования. Аттестация эксплуатируемого оборудования должна включать в себя демонстрацию того, что последовательная работа оборудования приводит к получению стерильного изделия.

**7.1.6.3** Должны быть получены демонстрационные данные для подтверждения достижения определенных физических и/или химических условий в пределах установленных отклонений на протяжении всего процесса.

**7.1.6.4** Должны быть собраны документально оформленные свидетельства для подтверждения того, что оборудование будет поддерживать разделение и функции с минимальным вмешательством при работе в условиях худшей ситуации.

### **7.1.7 Переаттестация**

**7.1.7.1** Оценка необходимости проведения переаттестации процессов, осуществляемых указанным оборудованием, должна проводиться через определенные промежутки времени или по мере необходимости, в результате исследований отказов или жалоб.

**7.1.7.2** Данные контроля и данные по процессу должны периодически пересматриваться в отношении определенных принятых критериев в соответствии с документально оформленными процедурами. Должны сохраняться записи обзоров данных переаттестации и принятых мер, в случае принятия указанных критериев не удовлетворительными.

**7.1.7.3** Должна быть обоснована степень проведенной переаттестации.

**7.1.7.4** Должен быть документально оформлен и сохранен отчет(ы) по переаттестации.

## **7.2 Обслуживание оборудования**

### **7.2.1 Планируемые профилактические обследования**

**7.2.1.1** Коммуникации, энергоснабжение и оборудование должны быть включены в профилактическую программу.

**7.2.1.2** Профилактическое обслуживание, включая калибровку приборов должно планироваться, осуществляться и документироваться в соответствии с документально оформленными процедурами.

**7.2.1.3** Инструменты и другие приспособления для обслуживания должны:

- a) подходить по конструкции;
- b) быть удобными для очистки;
- c) не вызывать затруднений при дезинфекции или стерилизации;
- d) храниться надлежащим образом для предупреждения загрязнения.

**7.2.1.4** Процедуры обслуживания должны быть установлены и документированы с учетом требований АРА.

**7.2.1.5** В тех случаях, когда чистота в АРА не может быть сохранена в ходе технического обслуживания, в области должны быть прекращены процессы обработки и она не должна использоваться до тех пор, пока не будет подвергнута очистке и дезинфекции и переаттестована.

### **7.2.2 Незапланированное обслуживание**

**7.2.2.1** Во время процедур асептической обработки любое незапланированное обслуживание в зонах критической обработки и прямой поддержки должно выполняться с использованием

асептических методов и только в той степени, в какой она была смоделирована в процессе моделирования. Если незапланированное обслуживание не квалифицировано, этот процесс должен быть остановлен, и любые единицы изделий, на которые оказывалось воздействие, должны быть изъяты и обеззаражены надлежащим образом.

**7.2.2.2** В тех случаях, когда чистота АРА не может быть сохранена в ходе технического обслуживания, в области должны быть прекращены процессы обработки и она не должна использоваться до тех пор, пока не был подвергнута очистке и дезинфекции и переаттестована.

**7.2.2.3** Возобновление процесса после незапланированного обслуживания должно следовать установленным процедурам, подтверждающим, что определенные условия для проведения процесса восстановлены.

## 8 Персонал

### 8.1 Общие требования

**8.1.1** Должны быть разработаны и реализованы документально оформленные процедуры обучения и оценки эффективности персонала. Администрация несет ответственность за определение критериев оценки производительности персонала. Эти критерии должны, как минимум, включать, участие в моделировании процесса, аттестацию облачения в костюм и соблюдение процедур.

**8.1.2** Должны быть выполнены определенные процедуры для подтверждения того, чтобы персонал не ставит под угрозу условия окружающей среды при проведении асептической обработки. Эффективность документально оформленных процедур должна оцениваться с интервалом, определенным изготовителем.

**8.1.3** Администрация несет ответственность за осуществление соответствующих программ подготовки персонала для подтверждения того, что персонал (в том числе руководители, штат по проверке качества и обслуживающий персонал) имеют соответствующую квалификацию перед входом или проведением работ в АРА, как это определено в 8.2.

### 8.2 Подготовка для аттестации для входа в АРА

**8.2.1** Весь персонал, входящий в АРА, в том числе и те, кому необходим лишь временный доступ, должен быть аттестован на основе успешного завершения определенной подготовки. Подготовка персонала по различным дисциплинам и видам деятельности должна соответствовать обязанностям индивидуума и быть направлена на соответствующий уровень знаний.

**8.2.2** Весь персонал, работающий в АРА, должен быть обучен:

- a) основам микробиологии, имеющим отношение к асептической обработке;
- b) конструкции и необходимым рабочим характеристикам системы контроля за загрязнением в учреждении, включая осведомленность о сегрегаторах, барьерах, системах контроля и сигнализации;
- c) оценке микробиологических рисков и предотвращению рисков;
- d) личной гигиене (например, мытье рук и процедурам дезинфекции, а также необходимости сообщать о любом неблагоприятном состоянии здоровья);
- e) правилам, касающимся косметики, ношения наручных часов и ювелирных изделий;
- f) созданию стерильных изделий в АРА;
- g) технике асептической обработки;

## ISO 13408-1:2008(R)

- h) процедуре облачения;
- i) работе в чистых комнатах;
- j) процедурам принятия чрезвычайных мер по защите качества продукции (например, отказ от системы кондиционирования, потеря мощности и т.д.).

**ПРИМЕЧАНИЕ** Общие вопросы надлежащей производственной практики и медицинские аспекты и аспекты безопасности не входят в рамки данной части ISO 13408.

**8.2.3** Обучение работе в чистых комнатах должно включать обзор воздействия оператора на АРА и производственный процесс. В частности, это гарантирует, что у операторов есть требуемые знания по хорошей технике асептической обработке и практика, необходимые чтобы избегать:

- a) каких-либо контактов с критической поверхностью, включая стерильные материалы и комплектующие;
- b) ненужного контакта со стенами, полами и очищенными поверхностями;
- c) ненужных и/или быстрых движений, которые могут генерировать частицы или породить турбулентность;
- d) ненужных разговоров;
- e) прохода через открытые контейнеры и продукты и компоненты под воздействием;
- f) блокирования воздушных потоков над критическими поверхностями.

**8.2.4** Аттестация по облачению должна включать наблюдение за техническим и микробиологическим контролем. Такой контроль должен включать несколько участков на одежде. Проверка результатов должна быть документально оформлена и доведены до сведения персонала и администрации.

**8.2.5** Аттестация по облачению должна повторяться с периодичностью, определенной изготовителем, с учетом характера выполняемых операций. Обоснование должно быть документально оформлено.

**8.2.6** Доступ лиц, не являющихся персоналом АРА, в АРА должен быть сведен к минимуму и, когда это требуется, данные лица все время должна сопровождаться человеком, имеющим аттестацию на работе в АРА. Должны быть сформированы правила для доступа в АРА лиц, которые имеют правовые или договорные права доступа (например, компетентные или аккредитованные органы, подрядчиков).

Иные посетители не должны иметь доступ в зоны критической обработки и прямой поддержки.

**8.2.7** По меньшей мере один раз в год, все сотрудники, которые непосредственно участвуют в создании асептического технологического оборудования, наполнения или создании стерильных изделий или ремонтных работы в зонах критической обработки, должны принимать участие в процессе моделирования, которое отвечает требованиям данной части ISO 13408.

**8.2.8** Новые сотрудники, которые будут работать в зоне критической обработки, должны принять участие, по крайней мере, в одном успешном процессе моделирования или оправданном эквивалентном процессе асептической обработки, которые могут проводиться в учебной среде, прежде чем им будет разрешено принимать участие в процессах, осуществляемых в зоне критической обработки.

**8.2.9** Весь персонал должен проходить повторное обучение в соответствии с документированными процедурами как по рабочим функциям так и по соответствующим элементам системы качества с определенной частотой и при выявлении необходимости.

**8.2.10** Подготовка должна быть документирована, и ее эффективность должна оцениваться по ситуации (например, устными или письменными тестами, успешное участие в практических работах или в процессе моделирования). Отчеты о подготовке и ее оценке должны сохраняться.

### 8.3 Процедуры облачения

#### 8.3.1 Общие требования

**8.3.1.1** Требования по облачению должны быть установлены в соответствии с процессом асептической обработки, оценкой контроля загрязнений и сегрегационными требованиями АРА. Одежда, используемая в АРА, должна иметь документально оформленную аттестацию.

**8.3.1.2** Шаги по облачению должны включать:

- a) снятие индивидуальной верхней одежды;
- b) одевание униформы предприятия;
- c) облачение в одежду для зоны непрямо́й поддержки;
- d) облачение в одежду для зоны прямо́й поддержки и критической обработки.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Возможно выполнение шагов b) - d) путем последовательного прохода через соответствующие гардеробные.

Персонал не должен носить одежду для зоны критической обработки и прямо́й или непрямо́й поддержки вне АРА.

**8.3.1.3** Должно быть определено максимальное количество людей, переодевающихся в шлюзе одновременно.

#### 8.3.2 Облачение для входа в АРА

**8.3.2.1** Для облачения должны быть созданы документально оформленные процедуры для обеспечения того, что персонал не поставит под угрозу окружающую среду асептической обработки. Эти процедуры должны контролировать:

- a) снятие верхней одежды, наручных часов, ювелирных изделий, макияжа и обуви;
- b) мытье и/или дезинфекцию рук;
- c) спецификацию полного комплекта одежды для чистых комнат;
- d) переход за ограждения в соответствии с концепцией разделения;
- e) последовательность облачения одежды для чистых комнат;
- f) методы облачения и переодевания;
- g) процедуры мытья и проверочной стерилизации одежды.

Должно быть установлено число циклов мытья/очистки и стерилизации одежды и система слежения для подтверждения допустимого числа циклов мытья/очистки и стерилизации. Должны быть установлены критерии на приемлемость целостности платья.

**8.3.2.2** Должны быть закрыты волосы, включая бороду и усы. Необходимо ношения цельного костюма или брючного костюма-двойки, собранного на запястьях и с высоким воротничком и соответствующих ботинок или калош. Они не должны ронять волокна.

## **ISO 13408-1:2008(R)**

**8.3.2.3** Стерильная одежда для зон критической обработки и прямой поддержки должна полностью охватывать тело. Она не должна оставлять незащищенным лицо. Для удобства ношения в одежде должны оставаться области, позволяющие прохождение паров влаги. Ткань должна минимизировать выброс частиц. Каждый раз при входе в зоны, человек должен надевать свежую одежду.

**ПРИМЕЧАНИЕ 1** Стерильная одежда для зон критической обработки и прямой поддержки часто состоит из цельного костюма, капюшона, берцов, перчаток, маску для лица и очков.

**ПРИМЕЧАНИЕ 2** Для некоторых операций в чистых комнатах используется защита на предплечья, сапоги с высоким голенищем и двойные перчатки для сведения к минимуму вероятности разрывов или просветов во время движения.

**ПРИМЕЧАНИЕ 3** Обычно одежда для чистых комнат моется в специальных отделениях, индивидуально упакованной в стерилизационные мешки и стерилизуется паром или радиацией.

**8.3.2.4** Одежда, носимая в АРА, должна быть индивидуальна для каждого оператора.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Например, большая одежда на маленьком человеке может привести к эффекту воздуходушных мешков и, в процессе нормальной работы, одежда может выдувать наружу в комнату выпускаемые микроорганизмы и частицы. И наоборот, маленькая по размеру одежда не может обеспечить полное прикрытие волос и кожи.

**8.3.2.5** Работники должны носить перчатки в зонах критической обработки и прямой поддержки.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Обычно используется две пары перчаток, первая пара перчаток может быть использована как перчатки в комплекте одежды.

**8.3.2.6** Перед входом в чистую зону, необходимо убедиться в правильности облачения комплекта и его целостности, например, посмотрев в зеркало.

**8.3.2.7** Должны быть приняты меры для обеспечения отсутствия просветов или видимой незащищенности в местах стыков костюма (например, голени, запястья и шея).

**8.3.2.8** Персонал в областях с классом 8 и ниже по классификации стандарта ISO 14644-1:1999, должен носить одежду, направленную на сведение к минимуму создания частиц, однако эти одежды, как правило, не нужно стерилизовать перед использованием.

## **8.4 Общее здоровье служащих**

**8.4.1** Персонал, работающий в АРА, должен сообщать о состоянии, которое может повлиять на асептическую обработку, таком, как лихорадка, поражения кожи, простуда, диарея и т.д.

**8.4.2** Персонал, сообщивший таком состоянии здоровья или у которого наблюдаются такое состояние здоровья, что оно может повлиять на асептическую обработку, не должен допускаться к работе в АРА, но может ассистировать в других областях.

## **9 Изготовление изделия**

### **9.1 Достижение и поддержание стерильности**

#### **9.1.1 Стерилизация компонентов**

**9.1.1.1** Исходные материалы, полуфабрикаты и компоненты, вносимые в зону критической обработки, должны быть стерилизованы.

**9.1.1.2** Должна быть обеспечена надлежащая защита после стерилизации для предотвращения повторного загрязнения.

## 9.1.2 Апирогенизация

**9.1.2.1** Материалы, используемые для изготовления парентеральных и других изделий, требуемых или заявленных на отсутствие эндотоксинов, должны пройти испытание на предельное содержание эндотоксинов, определенное и обоснованное заводом-изготовителем. Это относится к сырью (включая воду), промежуточные изделия (например, сыпучим частям растворов или суспензий) и другим компонентам (например, комплекующие упаковки), которые используются как часть продукта. Уровни эндотоксина определяется фармакопическими процедурами, если это необходимо, принимая во внимание характер изделия, для производителя, определяя и документируя альтернативные или измененные процедуры испытания.

ПРИМЕЧАНИЕ Примеры фармакопей включают Ph.Eur., JP и USP.

**9.1.2.2** Должны быть доступны данные, подтверждающие знание числа эндотоксинов, присутствующих на компонентах, до процесса апирогенизации.

**9.1.2.3** После процесса апирогенизации, должны быть выполнены проверочные исследования для подтверждения удаления процессом большего количества эндотоксинов, чем изначально присутствовало на компоненте или изделии.

Как правило, при апирогенизации сухим жаром требуется уменьшение числа эндотоксинов как минимум на три порядка.

ПРИМЕЧАНИЕ Пластиковые медицинские приборы, покрытия и/или контейнеры можно апирогенизировать путем отмывки и/или высокотемпературной обработкой и/или экструзией до заполнения. Резиновые соединительные пробки можно апирогенизировать после нескольких циклов отмывки и полоскания перед окончательной паровой стерилизацией.

## 9.1.3 Стерилизация изделия

**9.1.3.1** В тех случаях, когда изделие производится с использованием асептических технологий, материалы, используемых при его производстве (в том числе сырье, непосредственно включаемое в изделие, сыпучие суспензии, приготовленные в последующих компонентах или упаковках), должны стерилизоваться, где это возможно, с применением обоснованного метода стерилизации в соответствии со специфичностью материала. Выбранный метод стерилизации, должен быть обоснован.

**9.1.3.2** В тех случаях, когда изделие производится с использованием стерилизации, основанной на стерильной фильтрации, применяются требования ISO 13408-2.

**9.1.3.3** В тех случаях, когда это не представляется возможным стерилизация некоторых материалов (например, живых тканей или каких-либо живых вакцин), необходимо определить процедуры для достижения изделием необходимого качества.

## 9.2 Длительность процесса изготовления

Общее время каждой единичной операции асептического процесса должно быть сведено к минимуму и ограничено определенным максимумом. Примеры:

- a) время хранения до фильтрации для формирования внутреннего объема, где это возможно;
- b) время хранения стерильного компонента до и во время заполнения/сборки;
- c) заполнение или асептическая сборка;
- d) хранение стерильного изделия до заполнения;
- e) отмывка и стерилизация компонента;

## ISO 13408-1:2008(R)

- f) максимальное время нахождения стерильных контейнеров и покрытий в зоне критической обработки (включая наполнение) до закрытия.

### 9.3 Асептические процедуры изготовления

**9.3.1** Процедуры, которые должны проводиться на месте, описываются работой всего критического оборудования.

**9.3.2** Асептические процедуры изготовления должны быть подробно описаны в документах по процедурам и операциям. Процедуры должны определять последовательность шагов, которые необходимо выполнять, их исполнение, их время и любые разрешенные вмешательства.

### 9.4 Очистка и дезинфекция помещений

#### 9.4.1 Общие положения

**9.4.1.1** Должны быть определены программы уборки и дезинфекции АРА.

**9.4.1.2** Обоснованные процедуры должны проводиться на месте для оценки, утверждения и контроля за использованием моющих и дезинфицирующих средств.

Чистящие и дезинфицирующие средства, используемые на одной и той же поверхности должны быть взаимно совместимы.

**9.4.1.3** Дополнения к процедурам уборки и дезинфекции должны быть документально оформлены и сохранены.

**9.4.1.4** Должно быть проверено удаление с критических поверхностей остатков чистящих и дезинфицирующих средств.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Остатки чистящих средств, возможно, необходимо удалять до дезинфекции.

**9.4.1.5** Области асептической обработки должны очищаться и дезинфицироваться с периодичностью, обеспечивающей надлежащий контроль окружающей среды на основе оценки данных экологических тенденций и оценки загрязнения изделия из-за частоты и характера асептической обработки.

**9.4.1.6** Дезинфицирующие и моющие средства и другое очищающее оборудование, используемое в АРА, должны быть зарезервировано исключительно за этой областью.

**9.4.1.7** При хранении и использовании чистящих и дезинфицирующих средств следует руководствоваться инструкциями производителей, если альтернативные процедуры не оправданы.

**9.4.1.8** При выборе моющих и дезинфицирующих средств, а также процедур дезинфекции следует учитывать правила безопасности.

**9.4.1.9** Дезинфицирующие и моющие средства, используемые в зонах критической обработки и прямой поддержки, должны быть стерильными.

#### 9.4.2 Очистка

Документально оформленный план очистки должен, по крайней мере, определять:

- a) утвержденные чистящие средства, рабочая концентрация, соответствующее время хранения и методы стерилизации, если это возможно;
- b) процедуры очистки;



- c) используемые чистящие инструменты, их обслуживание и, если применимо, стерилизацию и хранение;
- d) время и периодичность очистки;
- e) ответственность.

### **9.4.3 Дезинфекция**

**9.4.3.1** Документально оформленный план дезинфекции должен, по крайней мере, определять:

- a) утвержденные дезинфицирующие средства, рабочую концентрацию, соответствующее время хранения, методы стерилизации для АРА классов 5 и 7 по классификации стандарта ISO 14644-1:1999; спорицидное средство, если контроль окружающей среды показал необходимость его применения;
- b) процедуры дезинфекции, применение дезинфицирующих средств, требуемое время действия и меры предосторожности для персонала;
- c) используемые дезинфицирующие инструменты, их обслуживание и, если применимо, стерилизацию и хранение;
- d) очистку после дезинфекции, если это необходимо;
- e) время и периодичность дезинфекции;
- f) ответственность.

**9.4.3.2** На упаковке с дезинфицирующими средствами должен стоять срок годности.

**9.4.3.3** Контейнеры с рабочим раствором дезинфицирующих средств должны быть тщательно очищены и стерилизованы перед использованием в зонах критической обработки и прямой поддержки. Использование этих контейнеров должно быть ограничено одним рабочим днем.

**9.4.3.4** Должна быть прописана замена или чередование дезинфицирующих средств.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Если наблюдается разнообразие в видах или соотношении видов микроорганизмов, необходимо определить замену или чередование дезинфицирующих средств во избежание развития у микроорганизмов резистентности к дезинфицирующим средствам.

### **9.4.4 Оборудование, используемое для очистки/дезинфекции АРА**

**9.4.4.1** Оборудование, используемое для очистки/дезинфекции АРА, должно быть надлежащей конструкции и одобрено для использования. Оборудование, используемое в помещениях классом 7 и выше по классификации стандарта ISO 14644-1:1999, должно стерилизоваться перед использованием.

**9.4.4.2** Должно быть установлено предполагаемое использование оборудования для уборки и дезинфекции АРА и выполнена соответствующая оценка. Для использования в АРА должны быть рассмотрены следующие характеристики:

- a) создание частиц (как мокрых, так и сухих);
- b) совместимость со стерилизацией;
- c) упаковка тары для обеспечения внесения в АРА.

## ISO 13408-1:2008(R)

### 9.4.5 Проверка эффективности очистки и дезинфекции

Степень эффективности очистки и дезинфекции должна быть оценена и документально оформлена (см. 6.8.6).

### 9.4.6 Эффективность процедур дезинфекции

**9.4.6.1** Необходимо определить эффективность и периодичность применения процедур(ы) дезинфекции.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Валидация эффективности дезинфекции обычно проводится в лабораторных исследованиях, демонстрируя способность веществ инактивировать привитые испытательные микроорганизмы в суспензии и при моделировании используемых условий. Отчет производителя по валидации, если возможно, проверить, или отчет по валидации независимого испытательного института, могут быть приняты, если они соответствуют определенной ситуации производителя.

**9.4.6.2** Оценка эффективности процедур дезинфекции должна быть связана с типами и количеством микроорганизмов, полученных с поверхности до и после очистки.

## 9.5 Очистка, дезинфекция и стерилизация оборудования

### 9.5.1 Общие положения

**9.5.1.1** Должны быть разработаны программы для очистки, дезинфекции и стерилизации оборудования.

**9.5.1.2** Очистка, дезинфекция и стерилизация должны быть документально оформлены и записи должны быть сохранены.

**9.5.1.3** Остаточные уровни дезинфицирующих средств должны контролироваться на определенном и обоснованном максимальном уровне.

### 9.5.2 Чистящее оборудование

**9.5.2.1** Должны быть разработаны и документально оформлены процедуры очистки критических поверхностей, обеспечивающие удаление остатков на определенном уровне.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Остатки могут влиять на последующую дезинфекцию и стерилизацию.

**9.5.2.2** Процедура очистки должна указывать:

- a) участок, где должна быть проведена очистка;
- b) процедуры для разборки, очистки и повторной сборки;
- c) утвержденное(ые) чистящее(ие) средство(а), в том числе его концентрация, применяемый объем, класс чистоты или спецификация, предварительная обработка (например, стерилизация) и утвержденное время и условия хранения;
- d) используемые средства (например, салфетки), включая, в том числе их класс или уровень чистоты, предварительную обработку (например, стерилизация) и условия хранения;
- e) меры по защите чистящего оборудования или его частей от повторного загрязнения;
- f) требуемый уровень чистоты (например, допустимый уровень остатков);
- g) контрольные меры, принятые для обеспечения соблюдения специфических характеристик чистоты.

**9.5.2.3** В случае, если используется очистка на месте, применяется стандарт ISO 13408-4.

### **9.5.3 Дезинфекция оборудования**

**9.5.3.1** Должна быть определена эффективность процедур дезинфекции.

**9.5.3.2** Дезинфекция должна проходить по установленным методам, по крайней мере, указывающим:

- a) процедуры по дезинфекции, дезинфекционные приспособления, необходимое время реакции, постдезинфекционную очистку (если она необходима) и меры предосторожности для персонала;
- b) утвержденные дезинфекционные средства, рабочую концентрацию, методы стерилизации веществ, если это применимо, утвержденный срок хранения (срок годности) и применимые условия хранения;
- c) обязанности и ответственности за дезинфекцию.

### **9.5.4 Стерилизация критических поверхностей**

**9.5.4.1** Критические поверхности инструментов должны быть стерильны.

ПРИМЕЧАНИЕ SIP предпочтительнее разборки, стерилизации и асептической повторной сборки.

**9.5.4.2** Процедуры по стерилизации должны быть утвержденными.

**9.5.4.3** Процедуры по стерилизации, по крайней мере, должны указывать:

- a) детали процедуры по разборке, предварительной очистке, стерилизации и сборке, если это применимо
- b) типы процессов стерилизации и требуемые условия стерилизации;
- c) документально оформленные меры, принимаемые для удостоверения, что процесс стерилизации затронул все инструменты и все критические поверхности;
- d) процедуры по защите оборудования или его частей от повторного загрязнения;
- e) условия и срок хранения стерильных компонентов, если это применимо;
- f) процедуры и периодичности повторных проверочных мер стерилизационного процесса.

**9.5.4.4** В случае использования стерилизации на месте, применяется стандарт ISO 13408-5.

### **9.5.5 Контроль эндотоксинов на критических поверхностях**

**9.5.5.1** Производители должны документально оформить обоснование необходимо ли контролировать и уменьшать уровень эндотоксинов для частного продукта или компонентов продукта.

**9.5.5.2** Если используется метод уменьшения уровня эндотоксинов на критических поверхностях, этот метод должен быть апробирован и должен показывать уменьшение уровня эндотоксинов до определенного.

**9.5.5.3** Должны быть утверждены соответствующие процедуры очистки, сушки и хранения для контроля эндотоксинов на определенном уровне.

## ISO 13408-1:2008(R)

### 10 Процесс моделирования

#### 10.1 Общие требования

**10.1.1** Процесс моделирования должен относиться ко всем частям асептической обработки и включать все асептические манипуляции. Возможно разделить процесс на единичные операции, но все части процесса должны быть смоделированы. Проникающая способность бактерий должна быть проверена в соответствии со стандартом ISO 13408-2.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Процесс моделирования не является частью проверки стерилизации изделия (например, емкости стерилизационного фильтра).

**10.1.2** Для стерильных жидкостей, в качестве основного метода процесс моделирования должен проводиться с использованием сред микробиологического выращивания вместо изделия, применимый для подтверждения, что процесс стерилизации работает как предназначено.

Для асептически производимых стерильных полутвердых, порошков, твердых материалов (включая медицинские изделия), микросфер, липосом и других форм, оценка при помощи традиционной жидкой среды заполнения не всегда возможна. В таких случаях проводятся дополнительные процедуры, как можно точнее показывающие настоящие операции. Эти процедуры могут включать обработку стерильного вспомогательного материала, как нормального, с последующим введением в стерильную среду или моделированием иным способом. После всего асептического процесса оценивается стерильность вспомогательного материала.

#### 10.2 Выбор среды и поддержки роста

**10.2.1** Среда для микробиологического выращивания, выбранная для процесса моделирования, должна быть пригодная для выращивания определенных групп микроорганизмов и поддерживать наличие низкого числа этих микроорганизмов.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Процесс моделирования обычно проводится со средой казеина сои. Может потребоваться заполнение среды анаэробными средами, если анаэробные организмы изолированы от окружающей среды или образцов изделий.

**10.2.2** Если в частях процесса моделирования используются суррогатные материалы, такие как буфера, они не должны препятствовать росту микроорганизмов.

**10.2.3** Проверка сред, используемых в определенных прогонах моделирования, на содействие росту должна проводиться после инкубации заполненных единиц и должна использовать соответствующее число единиц для прогона. Испытания на выращивание должны проводиться с организмами и методами, определенными в применимых фармакопеях. Содействующий росту прививочный материал должен быть меньше чем 100 КОЕ (колониеобразующих единиц) на заполненную единицу.

**ПРИМЕЧАНИЕ 1** Примеры фармакопей включают Ph. Eur, JP и USP.

**ПРИМЕЧАНИЕ 2** Для комплексных процессов моделирования может быть необходимо установить, что образцы сред, взятых для испытания на содействие росту, являются представительными для всего процесса, чтобы гарантировать, что никакие части процесса не изменяют содействующие росту свойства среды.

#### 10.3 Процесс моделирования

**10.3.1** Процесс моделирования должны проводиться при условиях, которые моделируют обычные производственные процедуры и включают допустимые худшие условия.

Моделирование должно включать:

- a) максимальный разрешенное время выдержки и вмешательства в текущий процесс с максимально возможной периодичностью на число заполненных единиц (например, регуляторы веса, контейнер/покрытие или пополнение запаса продукта, забор проб или экологический контроль);

- b) периодически происходящие незапланированные вмешательства в представленном числе и с самой высокой степенью приемлемого вторжения (например, исправления при поломке или опрокидывании контейнера, исправления при утечке жидкости, устранение вылетевших пробок, устранение остановки линии).

Список разрешенных вмешательств должен быть подготовлен и сохранен.

**10.3.2** Если многократные размеры той же самой конфигурации контейнера/покрытия заполняются асептически, представительные размеры могут использоваться для начальной ратификации.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 После начальной проверки каждая конфигурация может использоваться в моделировании процессе моделирования с определенной периодичностью.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Контейнеры с широким диаметром отверстий и работающие при низкой скорости конвейера могут являться худшим выбором из-за длительной экспозиции, в то время как небольшие контейнеры могут являться худшим выбором из-за отсутствия стабильности контейнера на конвейера, а также необходимости расширенного вмешательства оператора.

**10.3.3** Процесс моделирования должен быть выполнен в соответствии со всесторонней программой экологической контроля.

**10.3.4** Объем заполнения на каждый контейнер должен быть достаточным для смачивания всех поверхностей контейнера при перемешивании или переворачивании, и обеспечивать достаточное свободное пространство для возможности микробного проращивание и обеспечить обнаружение мутности при проведении экспертизы.

**10.3.5** Контейнер должен быть достаточно прозрачным, чтобы позволить оценить мутность содержимого. Если это не представляется возможным, должен проводиться осмотр при перенесении всего содержимого в прозрачный сосуд.

**10.3.6** Для изделий, обычно выпускаемых в инертной атмосфере, в процессе моделирования инертный газ должен быть заменен воздухом, кроме тех случаев, когда необходимо анаэробное моделирование.

**10.3.7** Единицы (по отдельности или сгруппированные) из процесса моделирования должны определяться хронологическим или иным образом, если они могут понадобиться для оказания помощи в исследовании.

Для моделирования изделий лиофилизации применяется стандарт ISO 13408-3.

**10.3.8** Течение процесса моделирования должно быть проведено в течение максимального допустимого уровня времени заполнения. Если это не представляется возможным, прогон моделирования должны быть достаточным для отражения манипуляций работника, вмешательств и перемены смен в соответствии с реальным процессом.

Если фактические асептический процесс прерывается (например, на ночь и продолжается на следующий день), необходимо смоделировать такие перерывы. Мониторинг окружающей среды проводится в целях обеспечения не возникновения худших условий заполнения среды.

## **10.4 Инкубация и инспекция заполненных сред**

**10.4.1** Заполненная среда в контейнере должна быть перемешана до инкубации для обеспечения контакта со всеми внутренними поверхностями в контейнере.

**10.4.2** Протекающие, сломанные или поврежденные до такой степени, что нет никаких сомнений, что они будут отклонены в ходе обычных документально оформленных процедур визуального контроля, единицы должны быть зарегистрированы и удалены. Косметические дефекты, неразрушающие весовые отметки и все другие элементы должны быть выявлены и инкубировали с другими единицами.

## **ISO 13408-1:2008(R)**

Если документация четко описывает расположение контейнеров, незащищенных при вмешательствах, и они, как правило, не рассматриваются, то нет никакой необходимости в выдержке таких контейнеров в ходе испытаний процесса моделирования.

**10.4.3** Заполненная среда должна инкубироваться в течение не менее 14 дней. Инкубационная температура должна быть в пределах от +20 °C до +35 °C. Использование определенной температуры или температурных рамок, должно быть обосновано и документально подтверждено.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Если для инкубации используются две температуры, единицы, как правило, инкубируются в течение, по крайней мере, 7 дней при каждой температуре (начиная с более низкой).

**10.4.4** После окончания инкубационного периода контейнеры с заполненными средами должны быть проверены на наличие микробного пророста с помощью определенных процедур.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Проверку единиц в ранний период времени могут быть полезными для получения предварительных данных.

**10.4.5** Микроорганизмы, выделенных из загрязненных единиц, должны быть определены на уровне видов или на уровне, необходимом для оказания помощи в определении вероятных источников загрязнения.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Методы генотипической идентификации могут быть использованы для оказания помощи в определении вероятных источников загрязнения, если применяется для испытаний и экологических изоляторов.

## **10.5 Начальная аттестация эксплуатируемого оборудования**

### **10.5.1 Общие требования**

Начальная аттестация эксплуатируемого оборудования должна проводиться для каждой операции асептической обработки каждой линии и для каждой уникальной конфигурации изделий, которые не были представлены в предыдущей аттестация эксплуатируемого оборудования.

### **10.5.2 Число единиц для заполнения**

**10.5.2.1** Достаточное число единиц должно быть обработано (заполнено) для эффективного моделирования всех мероприятий, которые являются важными для производственного процесса.

**10.5.2.2** Минимальное число процессов моделирования и количество заполненных единиц процесса приведены в Таблице 1.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Необходимо заполнить большее, чем минимальное число единиц, в среде на прогон в целях учета переменных процессов и текущих мероприятий, возникших в ходе производства.

### **10.5.3 Критерии приемлемости**

**10.5.3.1** Целью процесса моделирования должно быть получение нулевого количества зараженных единиц.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Поскольку целью является заполнение изделия стерильным составом и не заполнение изделие составом с низким числом загрязнений, заполнение большого числа флаконов не приводит к увеличению числа загрязненных единицы, которые могут быть приняты.

**10.5.3.2** В случае выявления зараженной единицы должно быть проведено исследование на выявления причины (если это возможно).

Приемлемые критерии даны в Таблице 1.

## 10.6 Периодическая переаттестация эксплуатируемого оборудования

### 10.6.1 Планирование требования

**10.6.1.1** Переаттестация процесса моделирования должна проводиться по расписанию дважды в год (примерно каждые шесть месяцев) для каждого процесса асептической обработки и линии заполнения. Для каждой переаттестации выбирается одна конфигурация линии заполнения. Переаттестация линии должна включать действия и представителя от каждой рабочей смены и переходных смен.

**10.6.1.2** Линии асептического заполнения и конфигурация изделий/контейнеров, использующиеся реже, чем каждые шесть месяцев, должны переаттестовываться с приемлемыми испытаниями процесса моделирования до возобновления производства.

**10.6.1.3** Переаттестация процесса или линии до запланированной шестимесячным интервалом должна быть выполнена, когда исследование указывает на такую необходимость, например, в случае серьезных изменений в кадровом составе, аномалии в результатах экологического мониторинга или результатах испытания на стерильность готового изделия.

ПРИМЕЧАНИЕ Контроль за изменениями может потребовать переаттестации.

### 10.6.2 Число единиц для заполнения

Минимальное число единиц для заполнения на каждый процесс моделирования дано в Таблице 2.

ПРИМЕЧАНИЕ Необходимо заполнить большее, чем минимальное число единиц, в среде на прогон в целях учета переменных процессов и текущих мероприятий, возникших в ходе производства.

### 10.6.3 Критерии приемлемости

**10.6.3.1** Целью процесса моделирования должно быть получение нулевого количества зараженных единиц.

**10.6.3.2** Должно проводиться расследование по каждому положительному результату процесса моделирования.

**10.6.3.3** Критерии приемлемости даны в Таблице 2.

**10.6.3.4** Если выявлено заражение, необходимо принять корректирующие меры перед проведением повторной аттестации эксплуатируемого оборудования.

## 10.7 Повтор начальной аттестации эксплуатируемого оборудования

Асептическая обработка или линия заполнения подлежит обязательной повторной начальной аттестации эксплуатируемого оборудования, если:

- a) переаттестация линии прошла неуспешно;
- b) производственные линии не эксплуатировались в течение длительного периода времени, например, одного года;
- c) были внесены изменения, которые могли повлиять на асептическую обработку.

## ISO 13408-1:2008(R)

### 10.8 Документация по процессу моделирования

**10.8.1** Течение всего процесса моделирования должно полностью документально оформляться. Все прогоны, включая сверку единиц, должны прорабатываться. Информацией, включаемой в, или получаемой по перекрестным ссылкам, отчеты для каждого прогона процесса моделирования может быть, например:

- a) дата и время процесса моделирования;
- b) описание области обработки или используемой комнаты;
- c) типы и размеры контейнеров/покрытий;
- d) объем заполнения каждого контейнера;
- e) скорость моделирования;
- f) тип используемой среды;
- g) число заполненных единиц;
- h) число единиц, отклоненных при осмотре, и причину отказа;
- i) число инкубированных единиц;
- j) число единиц с положительным результатом;
- k) температура и время инкубации;
- l) процедуры, используемые при моделировании каких-либо шагов нормального процесса заполнения, которые могут включать, например, макет лиофилизации или обработки пространства во флаконе газом;
- m) данные микробиологического мониторинга, полученные во время заполнения среды и прогона;
- n) посменный список сотрудников, участвовавших в процессе моделирования;
- o) результаты выращивания;
- p) данные идентификации микроорганизмов по каждому положительному результату;
- q) отчет руководства;
- r) изделия, используемые при процессе моделирования;
- s) результаты расследования прогонов с положительным результатом или неуспешных прогонов.

**10.8.2** Необходимо принять корректирующие меры для завершения расследования или вынесения предложения о причине сбоя.

Если возможно, необходимо оценить эффективность мер по исправлению положения и проверить отдельно до проведения дополнительных прогонов.

### 10.9 Расположение заполненного изделия

**10.9.1** Все изделия, приготовленные на линии, подлежащей моделированию, должны быть поставлены на карантин до успешного завершения процесса моделирования.

**10.9.2** В случае неудачного моделирования должно быть проведено оперативное рассмотрение всех соответствующих документов, связанных с процессом асептического производства с момента последнего успешного моделирования. Результаты обзора должны включать обоснование ликвидации зараженной партии изделий.



Таблица 1 — Заполнение среды — Начальная аттестация эксплуатируемого оборудования

Минимальное число процессов моделирования	Число заполненных единиц на процесс моделирования	Зараженные единицы в каждом из трех процессов моделирования	Прогоны моделирования, на которые повлияли зараженные единицы	Действие
3	< 5 000	$\geq 1$	$\geq 1$	Исследование, корректировочные меры, перепроверка
3	от 5 000 до 10 000	1	1	Исследование, рассмотрение повторного заполнения среды
		> 1	> 1	Исследование, корректировочные меры, перепроверка
3	> 10 000	1	1	Исследование
		> 1	> 1	Исследование, корректировочные меры, перепроверка

Таблица 2 — Заполнение среды — Периодическая переаттестация эксплуатируемого оборудования

Минимальное число процессов моделирования	Число заполненных единиц на процесс моделирования	Зараженные единицы	Действие
Дважды в год <sup>a</sup>	< 5 000	1	Исследование, перепроверка
	от 5 000 до 10 000	1	Исследование, рассмотрение повторного заполнения среды
		> 1	Исследование, корректировочные меры, перепроверка
	> 10 000	1	Исследование
		> 1	Исследование, корректировочные меры, перепроверка

<sup>a</sup> Результаты моделирования должны охватывать все типы конфигурации и все смены.

## 11 Испытания на стерильность

### 11.1 Общие требования

В случае, если необходимы испытания на стерильность асептически заполненных изделий, такое испытание должно проводиться для каждой партии. Фармакопические испытания на стерильность используются в тех случаях, если метод применим. В случае если в фармакопее не указан конкретный метод, применимый для данного изделия, изготовитель должен указать приемлемый метод.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Примеры таких фармакопей включают Ph.Eur., JP и USP.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 В конкретных юрисдикция требуются утверждения по не фармакопическим испытаниям на стерильности соответствующих компетентных органов.

### 11.2 Исследование положительных результатов в ходе проведения испытаний на стерильность

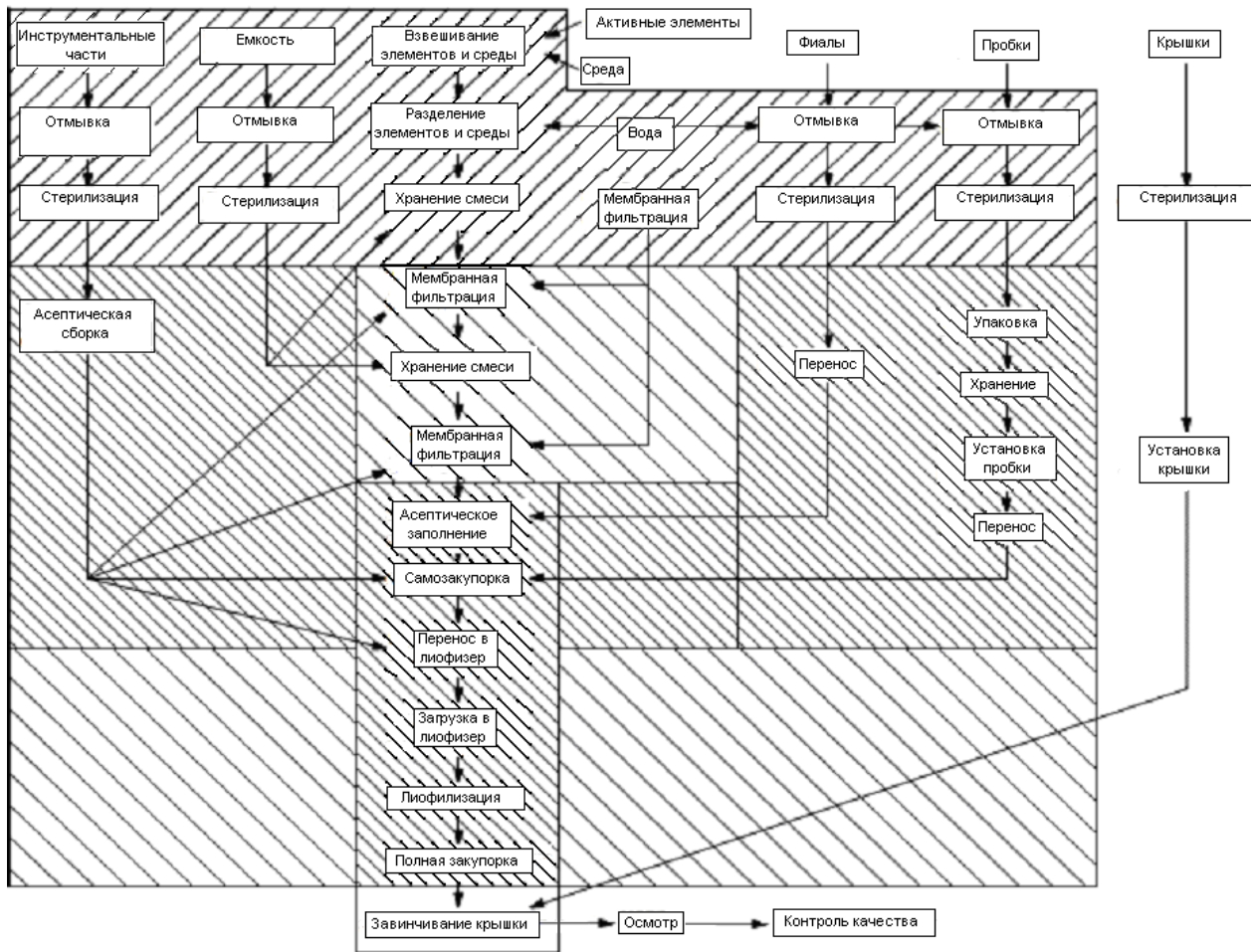
**11.2.1** Необходимо оценивать наличие положительных результатов испытания на стерильность и проводить исследование для определения источника загрязнения, в том числе учитывая что загрязнение могло произойти во время испытания.

**11.2.2** Необходимо провести оценку корреляции между видами микроорганизмов, содержащихся в окружающей производственной среде и в комнате, где проводятся испытания на стерильность, и выделенными из единиц с положительными результатами испытания на стерильность.

ПРИМЕЧАНИЕ Дальнейшие указания по исследованию организмов, выделенных из единиц с положительным результатом испытания на стерильность, можно взять из фармакопей.

## Приложение А (информативное)

### Пример технологической схемы



#### Обозначение



Зона непряой поддержки



Зона прямой поддержки  
вне АРА



Зона критической  
обработки



Зона прямой поддержки

Рисунок А.1 — Пример асептической обработки, разбитой на единичные операции

## Приложение В (информативное)

### Типичные элементы определения процедур асептической обработки

Следующий список содержит типичные элементы, которые должны быть собраны для разработки и документального оформления определения процедур асептической обработки:

- a) обоснование (если не используется стерилизация в конечной упаковке);
- b) применяемые нормативные требования и руководящие указания;
- c) применяемые системы управления качеством;
- d) дизайн помещений;
- e) конструкция оборудования;
- f) системы производства и доставки;
- g) исполнение процессов и технологий;
  - 1) подготовка изделий и комплектующих;
  - 2) стерилизация/апирогенизация изделий, комплектующих и оборудования;
  - 3) асептическая обработка локализаций, т.е. RABS (restricted access barrier system, барьерные системы ограничения доступа), изоляторов или чистых комнат;
  - 4) системы/методы защиты персонала, оказывающие эффект на процесс асептической обработки;
  - 5) методы изготовления изделия;
  - 6) гарантия закрытия/целостности упаковки;
- h) программа контроля и мониторинга окружающей среды;
- i) главный план проверки (например, процесс моделирования, проверки единичных операций);
- j) управление процессами изменений;
- k) процесс выпуска продукции.

При подготовке определения процесса асептической обработки, изделия могут быть сгруппированы с учетом их характеристик и исполнения.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Полезно организовать процесс асептической обработки единичными операциями, см. пример на технологической схеме в Приложении А.

## ISO 13408-1:2008(R)

## Приложение С (информативное)

### Примеры специфических рисков

Таблица С.1 дана только для руководства. Она представляет собой примеры специфических рисков, которые могут влиять на стратегию управления рисками.

**Таблица С.1 — Примеры специфических рисков, включая примеры контрольных мер**

Аспект	Примеры	Примеры специфических микробиологических рисков	Примеры контрольных мер
Ингредиенты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Биологическое происхождение</li> <li>• Натуральный продукт</li> <li>• Синтетическое происхождение</li> <li>• Ингредиенты с биологической активностью</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Большое количество дрожжей, плесени и бактерий</li> <li>• Мукоплазма</li> <li>• Вирусы</li> <li>• Уровень эндотоксинов</li> <li>• Прионы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выбор проверенных поставщиков</li> <li>• Проверка поставщиков</li> <li>• Сертификация поставщиков</li> <li>• Контроль получаемых материалов</li> <li>• Контроль предфильтрационной бионагрузки (дрожжи, плесень и бактерии)</li> <li>• Ультрафильтрация (эндотоксины)</li> </ul>
Тип продукта	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Раствор (сохраняемый или несохраняемый)</li> <li>• Суспензия</li> <li>• Кристаллизованный порошок</li> <li>• Лиофильный порошок</li> <li>• Крем или мазь</li> <li>• Целое изделие</li> <li>• Составное изделие Составы с биоцидной активностью</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Способность поддерживать рост микроорганизмов</li> <li>• Повышение бионагрузки</li> <li>• Загрязнение эндотоксинами</li> <li>• Загрязнение в процессе изготовления</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выполнение исследований по росту микроорганизмов на продукции (если основа вода, несохраняемой)</li> <li>• Разработка рецептуры единой дозы</li> <li>• Определение водной активности</li> <li>• Выдержка времени при нестерильном насыпе</li> <li>• Выхлаживание нестерильной насыпи</li> <li>• Контроль бионагрузки в течение всего производства</li> </ul>
Внешний вид/дизайн продукта	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ампулы</li> <li>• Флаконы</li> <li>• Заполненные шприцы</li> <li>• Заполняемые запечатываемые формы</li> <li>• Емкости малой дозы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загрязнение в процессе изготовления</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Испытание на 100 % герметичность</li> <li>• Испытание на плотность закрытия контейнера</li> <li>• Использование RABS или изоляторов</li> <li>• Двойные фильтры, конечный фильтр вблизи точки заполнения</li> <li>• Экологические программы, включая программы непрерывного контроля уровня частиц</li> </ul>
Технические сложности процесса изготовления	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Многоэтапное изготовление</li> <li>• Этапы ручной сборки</li> <li>• Сложные устройства доставки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загрязнения в процессе изготовления</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Использование RABS или изоляторов</li> <li>• Приложение давления к стерильным наливным емкостям в течение времени выдержки</li> <li>• SOP/COP всех стерильных частей продукта</li> <li>• Автоматическая сборка вместо ручной</li> <li>• Автоматический транспорт и погрузка/выгрузка замороженных сухих продуктов</li> </ul>
Предполагаемое клиническое использование продукта	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тематическое назначение</li> <li>• Парентеральное назначение</li> <li>• Уход за глазами</li> <li>• Единичная доза/многодозовое использование</li> <li>• Имплантируемое</li> <li>• Мультидозованные антисептики, без консервантов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Потенциальное воздействие продукта</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Устройства, удобные для пациентов</li> <li>• Устройства, удобные для медперсонала (например, для восстановления флаконов)</li> <li>• Исследования во время использования</li> <li>• Новые предохраняющие системы</li> </ul>

<sup>a</sup> Это только примеры; альтернативные меры могут использоваться и быть более эффективными для конкретного приложения.

## Приложение D (информативное)

### Сравнительная классификация чистых комнат

В данной части ISO 13408 была сделана ссылка только на классификацию стандарта ISO 14644-1. Это Приложение дает информацию об иных региональных и/или национальных системах классификации.

**Таблица D.1 — Системы классификации**

Классификация в соответствии с				
ISO 14644-1 (частица > 0,5 мкм/м <sup>3</sup> )	ISO 13408-1	Традиционно <sup>a</sup> (частицы ≥ 0,5 мкм/фт <sup>3</sup> )	Приложение 1 руководства EU GMP <sup>b</sup> (в операционной)	Приложение 1 руководства EU GMP <sup>b</sup> (в покое)
5 (3 520)	Зона критической обработки	100	Уровень А	Уровни А и В
6 (35 200)	Не определено	1 000	Не определено	Не определено
7 (352 000)	Зона прямой поддержки	10 000	Уровень В	Уровень С
8 (3 520 000)	Зона непрямо поддержки <sup>c</sup>	100 000 <sup>c</sup>	Уровень С	Уровень D
			Уровень D	Не определено

<sup>a</sup> Руководство по асептической обработке FDA, сентябрь 2004.

<sup>b</sup> Руководство EU GMP, Приложение 1:2003 (пересмотрено в 2005) ссылается на ISO 14644, но пределы для нежизнеспособных частиц определены по-разному.

<sup>c</sup> Активность, представленная в этих зонах, разбивается руководством EU GMP, Приложение 1 на Уровни С и D.

## Приложение Е (информативное)

### Спецификация воды, используемой при проведении процедур

#### Е.1 Источники воды

**Е.1.1** Пригодная для питья или доведенная до уровня пригодности вода должна являться источником для изготовления очищенной воды, используемой в асептическом производстве. Другое использование такого источника для очистки или мытья рук в гардеробных запрещено.

**Е.1.2** Для источника воды назначение должно быть утверждено и документально зафиксировано. Назначение должно быть взято в соответствии с местным законодательством, касающимся качества источников воды в зависимости от их использования.

#### Е.2 Улучшение источника воды

**Е.2.1** При дополнительной обработке источника воды для уменьшения дальнейшей бионагрузки необходимо строгое разделение обработанной и необработанной воды.

**ПРИМЕЧАНИЕ 1** В качестве начального этапа могут использоваться такие способы обработки воды как озонизация и хлорирования.

**ПРИМЕЧАНИЕ 2** Вода из обработанного источника также может использоваться при определенных обстоятельствах, например, при распылении хладогена в тех автоклавах, которые невозможно стерилизовать (например, рециркуляцией воды по автоклаву).

**Е.2.2** Вода из обработанного источника для распыления хладогена во время циклов работы автоклава, должна часто проверяться на микробное содержание и на активность добавленного вещества.

#### Е.3 Очищенная вода

**Е.3.1** Очищенная вода может использоваться при начальном отмывании компонентов, оборудования, покрытий и т.д. Очищенная вода может использоваться как ингредиент контактных не парентеральных продуктов, например, растворов для контактных линз.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Чистота воды может быть определена в национальных или региональных фармакопейческих требованиях.

**Е.3.2** Содержание микробов должно контролироваться и сохраняться в пределах, приемлемых для предполагаемого использования воды, как могут требовать применяемые нормативные или фармакопейческие характеристики.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Приемлемые методы испытаний могут быть взяты из фармакопейческих требований.

**Е.3.3** Очищенная вода в стационарных системах должна циркулировать или пребывать в движении во избежание формирования биопленки внутри труб и емкостей. Система должна санитариваться в соответствии со спецификой и документально утвержденной периодичностью.

**Е.3.4** Системы распределения воды должны быть разработаны так, чтобы избежать областей, где она не может течь свободно, также не должно создаваться мест застоя воды.

**E.3.5** Если в системе используются бактерии задерживающие фильтры, то они должны стерилизоваться, проверяться на целостность и заменяться согласно определенным процедурам и через определенные промежутки времени. Фильтры другой пористости, например, фильтры, задерживающие частицы, если таковые используются, должны заменяться с определенной периодичностью.

**E.3.6** Емкости и системы распределения чистой воды должны быть сконструированы из подходящих для целей использования материалов.

## **E.4 Вода для инъекций**

**E.4.1** Вода для инъекций (water for injection, WFI) должна использоваться для изготовления инъекционных изделий или иных изделий здравоохранения в соответствии с национальными требованиями и при окончательной отмывке компонентов, оборудования, покрытий и т.д. для производства таких изделий.

**E.4.2** Питательная вода для оборудования для WFI должна быть соответствующе очищена. Следует обратить внимание на бионагрузку и уровень эндотоксинов в питьевой воде.

Состав поступающей от источника воды должен определять выбор последующих шагов перед обработкой. При наличии хлора должна использоваться углеродистая подложка. Если коллоиды, органические вещества или силикаты из источника могут проникнуть через ионообменники, в качестве дополнительных мер могут использоваться однократная или двойная смена осмотического давления. Для питьевой воды рекомендуется предусмотреть циркуляцию во избежание формирования бионароста.

**E.4.3** WFI в системах распределения должна поддерживаться при температуре свыше 70 °C и циркулироваться по желобу в виде петли. Если температура ниже 70 °C, должен проводиться утвержденный периодический санитарный цикл. Система должна быть разработана, чтобы избегать областей, где вода не может течь свободно, также не должно создаваться мест застоя воды. Температура должна минимально контролироваться и регистрироваться на выходе из петли.

**E.4.4** Система распределения WFI должна быть сделана из нержавеющей стали, подходящей для намеченного использования. Ее пригодность должна быть зарегистрирована в аттестации проекта. Можно консультироваться с руководствами, например базовые руководства ISPE, по вопросам сварки, уклона и т.д.

**E.4.5** Должен осуществляться периодический контроль проводимости, ТОС, бионагрузки и эндотоксинов. Определенный и документально оформленный контроль должен быть выполнен на всех пунктах использования, где вода может быть изъята из системы.

**ПРИМЕЧАНИЕ** Подходящие для этих целей испытания можно посмотреть в фармакопее.

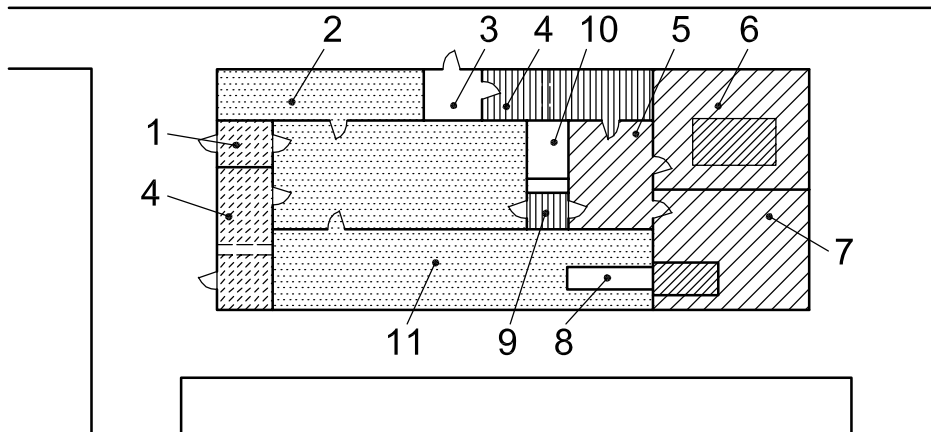
**E.4.6** Дезинфекция или очистка системы WFI должна быть предпринята согласно определенным процедурам и через определенные промежутки времени, а также после нарушения системы или после сбоя в целостности системы. Если в процессе очистки/дезинфекции/санитаризации используются химикаты, то их удаление из системы должно быть подтверждено.

Системы постоянной рециркуляции WFI при > 70 °C могут не требовать периодической дезинфекции до тех пор, пока не случится сбой в системе или ее целостность не будет нарушена. Однако провизоры рекомендуют нагрев вплоть до 95 °C при определенных условиях.

## Приложение F (информативное)

### Область асептической обработки

Рисунок F.1 иллюстрирует пример области асептической обработки.



**Обозначение**



Зона критической обработки	Зона прямой поддержки	Зона прямой поддержки в покое	Зона не прямой поддержки	Зона не прямой поддержки в покое	неклассифицируемые области
----------------------------	-----------------------	-------------------------------	--------------------------	----------------------------------	----------------------------

- |   |   |
|---|---|
| <p>1 предметный шлюз</p> <p>2 приготовление растворов изделий</p> <p>3 шлюз</p> <p>4 раздевалка</p> <p>5 область охлаждения</p> <p>6 комната асептической обработки 1</p> | <p>7 комната асептической обработки 2</p> <p>8 отмычки флаконов, стерилизационный туннель</p> <p>9 предметный шлюз</p> <p>10 автоклав</p> <p>11 окончательная отмычка</p> |
|---|---|

**Рисунок F.1 — Область асептической обработки**



## Библиография

- [1] ISO 9000:2005, *Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь*
- [2] ISO 9004, *Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению деятельности*
- [3] ISO 11137-3, *Стерилизация медицинской продукции. Облучение. Часть 3. Руководство по вопросам дозиметрии*
- [4] ISO/TS 11139, *Стерилизация санитарно-гигиенических изделий. Словарь*
- [5] ISO/TR 14969, *Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Руководство по применению ISO 13485:2003*
- [6] ISO 15223, *Изделия медицинские. Символы, используемые на этикетках и ярлыках медицинских изделий и предлагаемая информация. Часть 1. Общие требования*
- [7] ANSI/AAMI ST67:2003, *Стерилизация медицинских изделий. Требования к изделиям, маркируемым "СТЕРИЛЬНО"*
- [8] IEC 60812, *Менеджмент риска. Метод анализа видов и последствий отказов (failure mode and effects analysis, FMEA).*
- [9] EN 556-2, *Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям, разработанным стерильными. Часть 2. Требования к асептической обработке медицинских изделий*
- [10] EN 1822-1, *Высокоэффективные фильтры очистки воздуха (HEPA и ULPA). Часть 1. Классификация, методы испытаний, маркировка*
- [11] *Обучение менеджменту рисков устройств, используя принципы HACCP*, Издание второе. Июнь 2003. Medical 2793, HACCP Alliance. Авторы: George Flick, Joseph L. Salyer, et al, 320 pages
- [12] Европейская Фармакопея, Ph.Eur., [www.pheur.org](http://www.pheur.org)
- [13] Японская Фармакопея, JP, <http://jpdn.nihs.go.jp/jp14e>
- [14] Фармакопея Соединенных штатов USP, [www.usp.org](http://www.usp.org)
- [15] Главное руководство ISPE, <http://www.ispe.org/index.wv>
- [16] Руководство EU GMP, Приложение 1, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>
- [17] Руководство FDA по асептической обработке, сентябрь 2004, <http://www.fda.gov/cder/>

**ISO 13408-1:2008(R)**

---

---

**МКС 11.080.01**

Цена определяется из расчета 45 страниц