

**СТАНІСЛАВ ДУБОВ**

фахівець із стандартизації, сертифікації та якості ТОВ «УНІ-СЕРТ»

СОФІЯ ДУБ'ЯНСЬКА

фахівець із стандартизації, сертифікації та якості ТОВ «УНІ-СЕРТ»



ВИРОБНИЦТВО СТЕРИЛЬНИХ МЕДВИРОБІВ: ЧИСТІ ПРИМІЩЕННЯ

Виробництво медичних виробів, зокрема для *in vitro* діагностики, зумовлює суміжне дотримання норм та концепцій GGMP EC (European Commission Guide to Good Manufacturing Practices) або USP (United States Pharmacopoeia), а також застосування в основному певних частин міжнародного стандарту ISO 14644 «Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища» (ДСТУ ISO 14644). Це означає, що споруди, поверхні, обладнання та персонал мають бути відповідними до дуже суворих умов згідно з цими інструкціями, настановами та стандартами, а головним обов'язком персоналу є забезпечення збереження високих стандартних умов не лише під час технологічного процесу, а й після його закінчення.



Щоб зробити це можливим, навченим персоналом повинна постійно проводитись належним чином програма моніторингу, а при визначенні вище допустимого забруднення, необхідно негайно проводити відповідні дії, аби відновити рівні чистоти, необхідні для гарантування основної мети — безпеки пацієнтів та користувачів продукції. Виробництво стерильних медичних виробів підпадає під особливі вимоги з метою мінімізації ризику мікробної контамінації, забруднення твердими частинками та пірогенами (*Best Practices: Non-Viable Monitoring* — www.climet.com).

Єдиний спосіб контролю забруднення — це контроль за загальними витратами навколишнього середовища та потоком повітря, тиском, температурою, вологістю, спеціалізованою фільтрацією, тому всі ці джерела забруднень піддаються ретельному контролю. Відповідно до статті Джозефа Фокса та Кевіна Макканна, чисті приміщення забезпечують контроль частинок, що потрапляють у повітря, до рівнів, відповідних виробничим заходам, залежним від забруднення. Чисте середовище — це приміщення, в якому концентрація забруднюючих частинок, зокрема частинок, що перебувають у повітрі, контролюється до заздалегідь визначених меж, тоді як стерильне середовище не містить мікроорганізмів та їх спор (*J. Fox, Kevin McCann Assessing Cleanroom Compatibility of Injection Molders // Cleanroom Technology (Medical Device & Diagnostic Industry). 2009. URL: <https://www.mddionline.com>*).

Класифікація чистих приміщень, визначена різними стандартами, наведена нижче в таблиці 1.

Таблиця 1

Система класифікації чистих приміщень при виробництві стерильної продукції

Federal Standard 209E (FED-STD-209E)	ISO 14644-1	EU GMP, Annex 1	Максимальні межі концентрації (част./м ³ пов.) для частинок, рівних та більших за перелічені нижче розміри			
			0,3 мкм	0,5 мкм*	1 мкм	5 мкм**
	ISO Class 5***	Grade A	—	3,520	—	20
100	ISO Class 5	Grade B	10,200	3,520	832	29
1000	ISO Class 6	- - -	102,000	35,200	8,320	290
10000	ISO Class 7	Grade C	—	352,000	83,200	2,900
100000	ISO Class 8	Grade D	—	3,520,000	832,000	29,000

Примітки:
 * Додаток 1 до GMP ЄС та Додаток 1 ISO 14644-1: 2015 ідентичні у визначенні розміру частинок 0,5 мкм «у спокої»;
 ** GMP ЄС, вимоги додатка 1 до частинок розміром 5 мкм. Практично кожен фармацевтичний монітор містить 5 мкм частинки в 5 класі чистоти, як ключовий показник біозабруднення та оцінки ризиків;
 *** Для класу А класифікація частинок, що перебувають у повітрі встановлюється ISO 4.8, як межа для частинок ≥ 5,0 мкм.

Класифікація чистоти за кількістю частинок зазвичай визначається за допомогою дискретного лічильника частинок (DPC).

Чистота повітря досягається пропусканням повітря через фільтри класу HEPA. Об'єм повітря, відфільтрованого за одну годину, розділений на об'єм приміщення, дає кількість змін повітря на годину. Потік фільтрованого повітря в чистому приміщенні характеризується як однонаправлений (ламінарний), різнонаправлений (турбулентний) або змішаний (поєднання ламінарного та турбулентного). Певному класу чистоти приміщення відповідає стандартизована кількість змін об'ємів повітря на годину (таблиця 2) (*Cleanroom classifications www.mecart-cleanrooms.com/learning-center*).

Таблиця 2

Рекомендовані зміни повітря та покриття стелі за класом ISO чистого приміщення

Клас ISO	Кількість змін повітря/год.	Покриття стелі, %
ISO Class 1	500–750	80–100
ISO Class 2	500–750	80–100
ISO Class 3	500–750	60–100
ISO Class 4	400–750	50–60
ISO Class 5	240–600	35–70
ISO Class 6	150–240	25–40
ISO Class 7	60–150	15–25
ISO Class 8	5–60	5–15

Рекомендації щодо кількості змін повітря не ґрунтуються на наукових висновках і не мають чіткого консенсусу щодо оптимальної швидкості змін повітря. Вибір виключно за виробником (*Cleanroom Requirements & Classifications* www.cleanairproducts.com).

Виробництво більшості медичних виробів із форм (матриць/moldings) відбувається у приміщеннях, класифікованих за класами ISO 6, 7 і 8, в яких зазвичай застосовують односпрямований або змішаний повітряний потік із середніми показниками зміни повітря, які можуть становити від менш ніж 15 до більше 100 змін об./год.

Односпрямовані (ламінаРН) потоки повітря зазвичай використовуються при фармацевтичному та мікроелектронному виробництві, зі швидкістю зміни повітря, що часто перевищує 600 змін об./год.

ОСНОВНІ СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ ЧИСТОГО ПРИМІЩЕННЯ

Чотири основні компоненти визначають контрольоване середовище:

- 1 Архітектура чистого приміщення — матеріали конструкції та оздоблень мають важливе значення у встановленні рівня чистоти та мінімізації внутрішнього забруднення поверхонь.
- 2 Система HVAC — цілісність середовища чистого приміщення створюється системою перепадів тиску з сусідніми приміщеннями шляхом нагрівання, вентиляції та кондиціонування (heating, ventilating and air conditioning system). Вимоги до системи HVAC включають:
 - Постачання повітряного потоку в достатньому обсязі та чистоті для підтримки класу чистоти приміщення.

- Введення повітря таким чином, щоб запобігти застійним ділянкам, де могли б накопичуватись тверді частинки.
- Фільтрування зовнішнього та повторно циркулюючого повітря через високоефективні повітряні фільтри (класу HEPA).
- Кондиціонування повітря відповідно до вимог класу чистого приміщення (температура, вологість).
- Забезпечення кондиціонованим повітрям для висхідного потоку, який підтримує необхідний позитивний тиск.

3 Технологія взаємодії — включає два елементи: (1) переміщення матеріалів у зону та переміщення людей та (2) обслуговування та прибирання. Адміністративні інструкції, процедури та дії потрібно враховувати будуючи логістику, стратегії експлуатації, технічне обслуговування та прибирання.

4 Системи моніторингу — містять засоби індикації того, що чисті приміщення функціонують справно. Змінні, що контролюються, — це різниця тисків між зовнішнім середовищем і чистим приміщенням, температурою, вологістю, а в деяких випадках, шумом та вібрацією. Моніторинг потребує безперервного документування для простежуваності (*Bhatia A. HVAC Design for Cleanroom Facilities*).

Застосовуючи лише стандартизовані вимоги до проектування чистих приміщень, описані в ISO 14644, досягти стерильності продукції неможливо, адже медичні виробники потребують фінішної стерилізації після їх виробництва. Тому виробником повинно бути застосовано певний підхід до стерилізації, який в першу чергу обумовлюється обсягом виробництва, технологічними особливостями, обладнанням, вимогами до стерильності, її кінцевим призначенням тощо.

Основні вимоги до розробки, валідації та поточного контролю процесу стерилізації медичних виробів викладені у міжнародних стандартах, гармонізованих із національними. Серед них: ISO 11134, ISO 11138, ISO 11140, ISO 13409, ISO 13683, ISO 14937, ISO 17665, ISO 20857, ISO 25424, а також EN 556-1 та ін. (*Епіцентр законодавчих актів, Вироби медичні. www.epicentre.com.ua*).

*ВІД РЕДАКЦІЇ:

ISO 11134 Стерилізація виробів медичного призначення. Вимоги до валідації і поточного контролю. Промислове стерилізування вологим теплом.

ISO 11138 Стерилізація виробів медичного призначення. Біологічні індикатори.

ISO 11140 Стерилізація виробів медичного призначення. Хімічні індикатори.

ISO 13409 Стерилізація виробів медичного призначення. Радіаційна стерилізація. Обґрунтування дози стерилізування 25 кГр як дози для малих або разових партій виготовлення..

***ВІД РЕДАКЦІЇ (продовження):**

ISO 13683 Стерилізація виробів медичної призначеності. Вимоги до валідації і поточного контролювання. Стерилізація вологим теплом у медичних установах.

ISO 14937 Стерилізація виробів медичного призначення. Загальні вимоги до характеристик агента, що стерилізує, а також до розробки, валідації та поточного контролювання процесу стерилізації медичних виробів.

ISO 17665 Стерилізація медичних виробів. Вологий жар. Частина 1. Вимоги до розробки, валідації та поточного контролю процесу стерилізації медичних виробів.

ISO 20857 Стерилізація медичних виробів. Сухий жар. Вимоги до розробки, валідації та поточного контролю процесу стерилізації медичних виробів.

ISO 25424 Стерилізація медичних виробів. Стерилізація низькотемпературна пароформальдегідна. Вимоги до розробки, затвердження та рутинного контролю процесу стерилізації.

EN 556-1 Стерилізація медичних виробів. Вимоги до медичних виробів з позначенням «СТЕРИЛЬНІ». Частина 1. Вимоги до кінцевої стерилізації медичних виробів.



Під час вибору методу стерилізації також необхідно враховувати оперативність стерилізації і мінімальний екологічний збиток. У зв'язку з цим необхідно знати особливості матеріалів, з яких виготовлені вироби, що стерилізуються, і сумісність цих матеріалів з передбачуваним методом стерилізації. Для повноцінної стерилізації всіх медичних виробів, необхідно використати комплекс методів, оскільки універсального методу стерилізації не існує. Для термолабільних виробів застосовуються холодні методи стерилізації, для термостійких — термічні.

ВИСНОВОК

Будівництво чистих приміщень це комплекс принципових рішень, які спрямовані на забезпечення високої якості продукції в рамках загальних керівних принципів належної виробничої практики (GMP) в промисловості, із застосуванням гармонізованих стандартів щодо чистих приміщень та пов'язані з ними контрольовані середовища. Однак, слід зазначити, що притримання концепції чистих приміщень не забезпечує стерильності, а потребує застосування виробником певних процедур та процесів, пов'язаних із післявиробничою стерилізацією, які, за вибором виробника, можна передати на аутсорсинг/контрактне виробництво. 📄

ТОВ «Український науковий інститут сертифікації»



ТОВ «УНІ-СЕРТ» — орган з сертифікації, уповноважений на проведення робіт з сертифікації систем управління якістю (СУЯ) за стандартами атестатом про акредитацію № 80103 від 03.03.2020 та сферою акредитації (доповнення від 26.07.2019, доповнення від 03.03.2020):

- ▶ **ДСТУ ISO 9001:2015 Системи управління якістю. Вимоги (ISO 9001:2015, IDT);**
- ▶ **ISO 9001:2015 Quality management systems — Requirements;**
- ▶ **ДСТУ EN ISO 9001:2018 Системи управління якістю. Вимоги (EN ISO 9001:2015, IDT; ISO 9001:2015, IDT);**
- ▶ ISO 13485:2016 Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes;
- ▶ ДСТУ EN ISO 13485:2018 Вироби медичні. Система управління якістю. Вимоги до регулювання (EN ISO 13485:2016, IDT; ISO 13485:2016, IDT).
- ▶ ДСТУ ISO 22000:2007 Системи управління безпечністю харчових продуктів. Вимоги до будь-яких організацій харчового ланцюга (ISO 22000:2005, IDT);
- ▶ ISO 22000:2005 Food safety management systems — Requirements for any organization in the food chain;
- ▶ ДСТУ ISO 22000:2019 (ISO 22000:2018, IDT) Системи управління безпечністю харчових продуктів. Вимоги до будь-якої організації харчовому ланцюгу;
- ▶ ISO 22000:2018 Food safety management systems — Requirement for any organization in the food chain.

Відповідно до атестата про акредитацію від 13.05.2019 № 10302 та сфери акредитації, ТОВ «УНІ-СЕРТ» проводить роботи з оцінки відповідності продукції за такими напрямками:

- ✓ медичні вироби;
- ✓ активні медичні вироби, які імплантують;
- ✓ медичні вироби для діагностики in vitro;
- ✓ засоби індивідуального захисту;
- ✓ електрообладнання.

Контактні телефони: 0 800 750-567, +38 044 227-41-46, +38 044 338-07-82

Адреса: 04053, Київ, Кудрявський узвіз, 7, офіс 320

Web: <https://uni-cert.ua/>

E-mail: office@uni-cert.ua