МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ

ISO 11737-1

Третье издание

2018-01

# Стерилизация медицинских изделий — Микробиологические методы —

Часть 1:

# Определение популяции микроорганизмов на изделиях

*Stérilisation des produits de santé — Méthodes microbiologiques —*

*Partie 1: Détermination d'une population de microorganismes sur des produits*

Справочный номер ISO 11737-1:2018(E)

© ISO 2018

#### ISO 11737-1:2018(E)

© ISO 2018

#### ДОКУМЕНТ, ЗАЩИЩЕННЫЙ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

Все права защищены. Если иное не указано или не требуется в контексте его реализации, никакая из частей настоящей публикации не может быть воспроизведена или использована иным образом в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование или публикацию в Интернете, без предварительного письменного разрешения. Разрешение может быть запрошено у любого ИСО по адресу, указанному ниже или у органа, являющегося членом ИСО в стране заявителя.

Бюро авторских прав ИСО

CP 401 • Ch. de Blandonnet 8

CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland

Tel. +41 22 749 01 11

Fax +41 22 749 09 47

copyright@iso.org

Веб-сайт: [www.iso.org](http://www.iso.org/) Опубликовано в Швейцарии

ii © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

**Содержание** Страницы

[Предисловие iv](#_bookmark0)

[Введение vi](#_bookmark1)

1. [Область применения 1](#_bookmark2)
2. [Нормативные ссылки 1](#_bookmark2)
3. [Термины и определения 1](#_bookmark2)
4. [Общие требования 4](#_bookmark12)
	1. [Документация 4](#_bookmark12)
	2. [Ответственность руководства 5](#_bookmark18)
	3. [Реализация изделия 5](#_bookmark18)
	4. [Измерение, анализ и улучшение 5](#_bookmark18)
5. [Подбор изделий 5](#_bookmark18)
	1. [Общие положения 5](#_bookmark18)
	2. [Единица выборки изделия (SIP) 6](#_bookmark31)
6. [Методы определения и микробиологические характеристики биологической нагрузки 6](#_bookmark31)
	1. [Определение уровня биологической нагрузки 6](#_bookmark31)
		1. [Выбор подходящего метода 6](#_bookmark31)
		2. [Нейтрализация ингибирующих веществ 7](#_bookmark38)
		3. [Удаление микроорганизмов 7](#_bookmark38)
		4. [Культивирование микроорганизмов 7](#_bookmark38)
		5. [Перечень микроорганизмов 7](#_bookmark38)
	2. [Микробиологическая характеристика биологической нагрузки 7](#_bookmark38)
7. [Валидация метода определения биологической нагрузки 8](#_bookmark45)
	1. [Общие положения 8](#_bookmark45)
	2. [Валидация 8](#_bookmark45)
8. [Стандартное определение биологической нагрузки и интерпретация данных 8](#_bookmark45)
	1. [Общие положения 8](#_bookmark45)
	2. [Пределы обнаружения и подсчет пластин 8](#_bookmark45)
	3. [Характеристика микробов 8](#_bookmark45)
	4. [Данные биологической нагрузки для определения степени обработки 9](#_bookmark50)
	5. [Рост биологической нагрузки 9](#_bookmark50)
	6. [Уровни биологической нагрузки 9](#_bookmark50)
	7. [Анализ данных 9](#_bookmark50)
	8. [Статистические методы 9](#_bookmark50)
9. [Содержание метода определения биологической нагрузки 9](#_bookmark50)
	1. [Изменения в изделии и/или производственном процессе 9](#_bookmark50)
	2. [Изменения в методике определения биологической нагрузки 9](#_bookmark50)
	3. [Переподготовка метода определения биологической нагрузки 9](#_bookmark50)

[Приложение А (справочное) Руководство по определению популяции микроорганизмов](#_bookmark60)

[в изделиях 10](#_bookmark60)

[Приложение В (справочное) Руководство по методам определения биологической нагрузки 27](#_bookmark69)

[Приложение С (справочное) Подтверждение эффективности рекуперации биологической нагрузки 37](#_bookmark82)

[Приложение D (справочное) Стандартное распределение обязанностей 45](#_bookmark97)

[Библиография 47](#_bookmark100)

© ISO 2018 – Все права защищены iii

**ISO 11737-1:2018(E)**

## Предисловие

ИСО (Международная организация по стандартизации) всемирная федерация национальных органов по стандартизации (органов-членов ИСО). Работа по подготовке международных стандартов обычно осуществляется через технические комитеты ИСО. Каждый член данного органа, заинтересованный в предмете, для которого был создан технический комитет, имеет право быть представленным в этом комитете. В этой работе также принимают участие международные организации, правительственные и неправительственные, взаимодействующие с ИСО. ИСО тесно сотрудничает с Международной электротехнической комиссией (МЭК) по всем вопросам электротехнической стандартизации.

Процедуры, используемые для разработки настоящего документа и предназначенные для его дальнейшего обслуживания, описаны в Директивах ИСО/МЭК, часть 1. В частности, следует отметить различные критерии утверждения, необходимые для различных типов документов ИСО. Настоящий стандарт был подготовлен в соответствии с редакционными правилами Директив ИСО/МЭК, часть 2 [(см. www.iso.org/directives).](http://www.iso.org/directives)

Обращается внимание на возможность того, что некоторые элементы этого документа могут быть предметом патентных прав. ИСО не несет ответственности за идентификацию каких-либо или всех таких патентных прав. Подробная информация о любых патентных правах, выявленных в ходе разработки документа, будет содержаться во Введении и/или в списке полученных патентных деклараций ИСО (см. [www.iso.org/patents).](http://www.iso.org/patents)

Любое торговое наименование, используемое в настоящем стандарте, является информацией, предоставленной для удобства пользователей, и не является

представляют собой утверждение.

Для объяснения добровольного характера стандартов, значения конкретных терминов ИСО и выражения, связанные с оценкой соответствия, а также информация о приверженности ИСО принципам Всемирной торговой организации (ВТО) в области технических ограничений в торговле (ТБТ) см. по следующему адресу: [www.iso.org/iso/foreword.html.](http://www.iso.org/iso/foreword.html)

Этот документ был подготовлен Техническим комитетом ISO/TC 198 *"Стерилизация медицинских изделий".*

Это третье издание отменяет и заменяет второе издание (ISO 11737-1:2006), которое было технически пересмотрено. Он также включает в себя Техническое исправление ISO 11737-1:2006/Cor.1:2007.

Основные изменения по сравнению с предыдущим изданием заключаются в следующем:

* термин “рост биологической нагрузки” был введен как естественная и неизменная часть биологической нагрузки, и были приведены примеры данных;
* было добавлено уточнение, что тестирование упаковки обычно не проводится, за исключением тех случаев, когда она является неотъемлемой частью изделия;
* была предоставлена более подробная информация о методе наиболее вероятных чисел (НВЧ) и его применении;
* были представлены подробные сведения о способах улучшения предела обнаружения (LOD) и правильного использования данных;
* некоторые обсуждения были исключены из статистических методов оценки данных биологической нагрузки, где

информация не была стандартной или не требовалась;

* была добавлена таблица с критериями выбора метода к эффективности восстановления уровня биологической нагрузки, объяснено использование поправочного коэффициента (ПК) и исключено значение эффективности восстановления уровня биологической нагрузки < 50%, упомянутое для модификаций методики;
* более подробная информация была предоставлена о применении и производительности теста на пригодность метода биологической нагрузки

;

* был добавлен раздел для детализации правил при прямом подсчете пластин, оценки численности и подсчете за пределами оптимального диапазона;
* была добавлена таблица для уточнения стандартных обязанностей производителя или лаборатории;

iv © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

— уделено большее внимание методу, основанному на оценке рисков, в том числе на цели, для которых

будут использованы данные по биологической нагрузке.

Список всех частей серии ISO 11737 можно найти на веб-сайте ISO.

© ISO 2018 – Все права защищены v

**ISO 11737-1:2018(E)**

## Введение

Стерильное медицинское изделие -это изделие, свободное от жизнеспособных микроорганизмов. Международные стандарты, определяющие требования к валидации и стандартному контролю процессов стерилизации, требуют, чтобы при необходимости поставки стерильного медицинского изделия случайное микробиологическое загрязнение медицинского изделия перед стерилизацией было сведено к минимуму. Такие изделия нестерильны. Целью стерилизации является инактивация микробиологических загрязнений и тем самым превращение нестерильных изделий в стерильные.

Кинетическая инактивация чистой культуры микроорганизмов физическими и/или химическими агентами, используемыми для стерилизации медицинских изделий, обычно лучше всего можно описать экспоненциальной зависимостью между числом выживших микроорганизмов и степенью обработки стерилизующим агентом. Это неизбежно означает, что всегда существует вероятность того, что в конечном результате микроорганизм может выжить вне зависимости от степени применяемой обработки. При условиях обработки вероятность выживания определяется количеством и устойчивостью микроорганизмов, а также средой, в которой микроорганизмы существуют во время обработки. Отсюда следует, что стерильность одного из изделий в партии, подвергнутой стерилизационной обработке, не может быть гарантирована, и стерильность обработанной партии определяется в условиях вероятности присутствия жизнеспособного микроорганизма на данных изделиях.

Общие требования к системе менеджмента качества при проектировании и разработке, производстве, монтаже и сервисном обслуживании приведены в стандарте ISO 9001, а конкретные требования к системам менеджмента качества при производстве медицинских изделий- в стандарте ISO 13485. Стандарты систем менеджмента качества отмечают, что для некоторых процессов, используемых в производстве, эффективность процесса не может быть полностью проверена путем последующего контроля и тестирования изделия. Примером такого процесса является стерилизация. По этой причине процессы стерилизации валидируются для использования, производительность процесса стерилизации регулярно контролируется и оборудование обслуживается.

Были подготовлены международные стандарты, определяющие процедуры валидации и стандартного контроля процессов, используемых для стерилизации медицинских изделий (см., например, ИСО 14937, ИСО 11135, серии ИСО 11137, серии ИСО 17665 и ИСО 14160). Однако важно помнить, что воздействие должным образом валидированного и точно контролируемого процесса стерилизации является не единственным фактором, связанным с обеспечением гарантии того, что изделие стерильно и в этом отношении пригодно для использования по назначению. Кроме того, для эффективной валидации и стандартного контроля процесса стерилизации важно учитывать микробиологическую проблему, которая возникает в процессе с точки зрения количества, характеристик и свойств микроорганизмов.

Термин “биологическая нагрузка” используется для описания популяции жизнеспособных микроорганизмов, присутствующих на или в изделии и/или системе, содержащей барьер для стерилизации. Знание уровня биологической нагрузки может быть использовано в ряде следующих ситуаций:

* валидация и переподготовка процессов стерилизации;
* стандартный мониторинг для контроля производственных процессов;
* мониторинг сырья, компонентов или упаковки;
* оценка эффективности процессов очистки;
* общая программа экологического мониторинга.

Биологическая нагрузка -это общее количество микробных воздействий из ряда источников, включая сырье, производство компонентов, сборочные процессы, производственную среду, сборочные/производственные средства (например, сжатые газы, вода, смазочные материалы), процессы очистки и упаковки готовых изделий. Для контроля уровня биологической нагрузки следует обратить внимание на микробиологический статус этих источников.

Точно рассчитать уровень биологической нагрузки невозможно, и на практике определение уровня биологической нагрузки производится с помощью определенного метода. Определение единого метода для использования при определении уровня биологической нагрузки во всех ситуациях нецелесообразно из-за большого разнообразия устройств и материалов конструкции медицинских изделий. Также невозможно определить единый метод, который будет использоваться во всех ситуациях для удаления

vi © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

микроорганизмов при подготовке к определению их количества. Кроме того, выбор условий культивирования для подсчета микроорганизмов будет зависеть от типов микроорганизмов, которые могут присутствовать на/в медицинских изделиях.

Этот стандарт определяет требования, которые должны быть выполнены для определения уровня биологической нагрузки. Кроме того, в приложениях содержатся руководства по предоставлению разъяснений и методов, которые считаются подходящими в соответствии с этими требованиями. Могут использоваться методы, отличные от приведенных в руководстве, если они эффективны для достижения соответствия требованиям настоящего стандарта.

© ISO 2018 – Все права защищены vii

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ ISO 11737-1:2018(E)**

# Стерилизация медицинских изделий — Микробиологические методы —

Часть 1:

# Определение популяции микроорганизмов на изделиях

### Область применения

Настоящий стандарт устанавливает требования и содержит рекомендации по подсчету и микробиологической характеристике популяции жизнеспособных микроорганизмов на/в медицинском изделии, компоненте, сырье или упаковке.

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Характер и степень микробной характеристики зависят от предполагаемого использования данных по уровню биологической нагрузки.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 [Руководство](#_bookmark61) по [пунктам](#_bookmark3) 1-9 см. в [Приложении](#_bookmark56) А.

Настоящий стандарт не применяется при подсчете или идентификации вирусных, прионных или простейших загрязняющих веществ. Это включает в себя удаление и выявление возбудителей губчатых энцефалопатий, таких как почесуха, губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота и болезнь Крейтцфельдта-Якоба.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Руководство по инактивации вирусов и прионов можно найти в ISO 22442-3, ICH Q5A(R1) и ISO 13022.

Настоящий стандарт не распространяется на микробиологический мониторинг окружающей среды, в которой находятся

медицинские изделия.

###  Нормативные ссылки

Нижеследующие стандарты упоминаются в тексте таким образом, что часть или все их содержание составляют требования настоящего стандарта. Для датированных ссылок применяется только цитируемое издание. Для недатированных ссылок применяется последняя редакция ссылочного документа (включая любые поправки).

ISO 10012, *Системы управления измерениями — Требования к измерительным процессам и измерительному оборудованию*

ISO 13485, *Медицинские изделия — Системы менеджмента качества — Требования для нормативных целей*

ISO 15189, *Медицинские лаборатории — Требования к качеству и компетентности*

ISO/IEC 17025, *Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий*

### Термины и определения

Для целей настоящего документа применяются следующие термины и определения.

ИСО и МЭК ведут терминологические базы данных для использования в области стандартизации по следующим адресам:

* IEC Electropedia: доступно по адресу <http://www.electropedia.org/>
* Онлайн-платформа ISO: доступна по адресу <http://www.iso.org/obp>

© ISO 2018 – Все права защищены **1**

#### ISO 11737-1:2018(E)

##### 3.1

**партия**

определенное количество *изделий* [(3.16)](#_bookmark11), предназначенное или предполагаемое однородным по характеру и качеству, которое было произведено в течение определенного цикла производства

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:-1), 3.21]

##### 3.2

**уровень биологической нагрузки**

количество жизнеспособных микроорганизмов на/в *изделии*([3.16](#_bookmark11)) и/или *барьерной системе, предназначенной для стерилизации* ([3.22](#_bookmark14))

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.23]

##### 3.3

**поправочный коэффициент уровня биологической нагрузки**

числовое значение, применяемое к жизнеспособному количеству микроорганизмов для компенсации их неполного удаления из *изделия* ([3.16](#_bookmark11)) и/или при невозможности культивирования микроорганизмов

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.24]

##### 3.4

**оценка уровня биологической нагрузки**

значение*, установленное* ([3.10](#_bookmark8)*)* путем применения *поправочного коэффициента уровня биологической нагрузки*([3.3](#_bookmark5)*)* по отношению *к уровню биологической нагрузки*([3.2](#_bookmark4)*)*

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.25]

##### 3.5

**целесообразность метода биологической нагрузки**

оценка метода испытаний для демонстрации его способности допускать микробный рост [ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.168, изменен— к термину был добавлен “биологическая нагрузка".]

##### 3.6

**Рост биологической нагрузки**

индивидуальное значение уровня *биологической нагрузки* ([3.2](#_bookmark4)), которое значительно больше, чем другие значения биологической нагрузки в данной совокупности [ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.26]

##### 3.7

**коррекция**

действие по устранению выявленного несоответствия

Примечание 1 к записи: Коррекция может быть произведена в сочетании с *корректирующим действием* ([3.8](#_bookmark7)).

[ИСТОЧНИК: ISO 9000:2015, 3.12.3, изменено — Примечание 1 к записи было пересмотрено, а Примечание 2 к записи было удалено.]

##### 3.8

**корректирующие действия**

действия, производимые в данной ситуации для устранения причины несоответствия и предотвращения ее повторения

Примечание 1 к записи: Может быть несколько причин для несоответствия.

Примечание 2 к записи: Корректирующие действия предпринимаются для предотвращения рецидива, в то время как *превентивные действия* ([3.15](#_bookmark10)) предпринимаются для предотвращения ее возникновения.

Примечание 3 к записи: Существует различие между *коррекцией* ([3.7](#_bookmark6)) и корректирующим действием.

[ИСТОЧНИК: ISO 9000:2015, 3.12.2, изменено — “ситуация” была добавлена к определению и Примечание 3 к записи было заменено.]

1) На этапе подготовки. Стадия на момент публикации: ISO/DIS 11139:2017.

**2** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

##### 3.9

**состояние культуры**

комбинация питательных сред и способа инкубации, используемых для стимулирования прорастания, роста и/или

размножения микроорганизмов

Примечание 1 к записи: Способ инкубации может включать температуру, время и любые другие условия, указанные

для инкубации.

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.71]

##### 3.10

**установить**

определить путем теоретической оценки и подтвердить экспериментально [ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.107]

##### 3.11

**факультативный микроорганизм**

микроорганизм, способный как к аэробному, так и к анаэробному метаболизму

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.114]

##### 3.12

**медицинское изделие**

медицинское устройство, в том числе диагностическое медицинское устройство *in vitro*, или лекарственное *средство* ([3.16](#_bookmark11)), в том числе

биофармацевтические препараты

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.132]

##### 3.13

**характеристика микробов**

процесс, с помощью которого микроорганизмы разделяются на категории

Примечание 1 к записи: Категории могут иметь широкую базу, например, основанную на использовании селективных сред, морфологии колоний или клеток, свойствах окрашивания или других характеристиках.

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.170]

##### 3.14

**облигатный анаэроб**

организм, который живет и растет в условиях отсутствия молекулярного кислорода [ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.186]

##### 3.15

**превентивные действия**

действия по устранению причины потенциального несоответствия или другой потенциально нежелательной ситуации

Примечание 1 к записи: потенциальное несоответствие может быть вызвано несколькими причинами.

Примечание 2 к записи: Превентивные действия предпринимаются для предотвращения возникновения, в то время как *корректирующие действия* ([3.8](#_bookmark7)) предпринимаются для предотвращения повторения.

[ИСТОЧНИК: ISO 9000:2015, 3.12.1]

##### 3.16

**изделие**

конкретный результат процесса

ПРИМЕР Сырьевой материал(ы), промежуточный материал(ы), блок(и), *медицинское изделие(я)* ([3.12](#_bookmark9)).

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.219]

© ISO 2018 – Все права защищены **3**

#### ISO 11737-1:2018(E)

##### 3.17

**эффективность рекуперации**

мера способности определенной методики по удалению, сборке и/или культивированию микроорганизмов из

*изделия* ([3.16](#_bookmark11))

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.228]

##### 3.18

**переподготовка**

повторение части или всей *валидации* ([3.23](#_bookmark15)) с целью подтверждения дальнейшей допустимости указанного процесса

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.235]

##### 3.19

**единица выборки изделия SIP**

определенная часть *медицинского изделия*([3.12](#_bookmark9)), которая подвергается тестированию

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.244]

##### 3.20

**конкретизировать**

подробно оговорить в утвержденном стандарте

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.263]

##### 3.21

**стерильный**

не содержащий жизнеспособных микроорганизмов

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.275]

##### 3.22

**барьерная система, предназначенная для стерилизации**

минимальная комплекс, который минимизирует риск попадания микроорганизмов и позволяет асептически представить *стерильное* ([3.21](#_bookmark13)) *изделие* ([3.16](#_bookmark11)) в место использования

[ИСТОЧНИК: ISO 11139:—, 3.276]

##### 3.23

**валидация**

процесс подтверждения путем предоставления объективных доказательств того, что требования для конкретного предполагаемого использования или применения были выполнены

Примечание 1 к записи: Объективным доказательством, необходимым для валидации, является результат теста или другой формы

определения, например, выполнение альтернативных расчетов или рассмотрение документов.

Примечание 2 к записи: Слово “валидировано” используется для обозначения соответствующего статуса. Примечание 3 к записи: Условия использования для валидации могут быть реальными или смоделированными.

[ИСТОЧНИК: ISO 9000:2015, 3.8.13, изменено — в определение добавлен термин “процесс”.]

### Общие требования

#### Документация

* + 1. Должны быть определены процедуры для определения уровня биологической нагрузки.

**4** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + 1. Документы и записи, требуемые настоящим стандартом, должны быть рассмотрены и утверждены уполномоченными органами(см. [4.2.1](#_bookmark22)). Документы и записи должны контролироваться в соответствии с ISO 13485, ISO 15189 или ISO/IEC 17025.
		2. Сохраняемые записи должны включать все первоначальные наблюдения, расчеты, производные данные и окончательные отчеты. Эти записи должны содержать сведения о личности всех сотрудников, участвующих в отборе проб, подготовке и испытаниях.
		3. Расчеты и передача данных подлежат соответствующей проверке.

#### Ответственность руководства

* + 1. Ответственность и полномочия по осуществлению и выполнению процедур, описанных в настоящем стандарте, должны быть определены. Ответственность возлагается на компетентный орган в соответствии с ISO 13485, ISO 15189 или ISO/IEC 17025.
		2. Если требования настоящего стандарта выполняются организациями с отдельными системами менеджмента качества, то должны быть определены обязанности и полномочия каждой из сторон.

ПРИМЕЧАНИЕ Дополнительную информацию см. в [Приложении](#_bookmark98) D.

* + 1. Все элементы оборудования, необходимые для корректного проведения указанных испытаний и

измерений должны быть доступны.

#### Реализация изделия

* + 1. Порядок закупок должен быть определен. Эти процедуры должны соответствовать стандарту ISO 13485,

ISO 15189 или ISO/IEC 17025.

* + 1. Для калибровки всего оборудования, включая контрольно-измерительные приборы для целей испытаний, используемые в соответствии с требованиями настоящего стандарта, должна быть указана документированная система, соответствующая стандартам ISO 13485, ISO 15189, ISO/IEC 17025 или ISO 10012.
		2. Должны быть определены методы подготовки и стерилизации материалов, используемых для определении уровня биологической нагрузки, включая соответствующие тесты качества.

#### Измерение, анализ и улучшение

* + 1. Для целей методов испытаний уровень биологической нагрузки, их результаты, неопределенность измерений, точность и смещение обычно не применяются, и поэтому этот тип анализа данных может быть не нужен, за исключением оценки общей компетентности лаборатории.
		2. Для контроля несоответствующей продукции должны быть определены процедуры исследования результатов, не соответствующих спецификациям, а также для исправления, корректирующих и предупреждающих действий. Эти процедуры должны соответствовать стандартам ISO 13485, ISO 15189 или ISO/IEC 17025.

### Подбор изделий

#### Общие положения

* + 1. Процедуры отбора и обработки изделий для определения уровня биологической нагрузки должны обеспечивать чтобы выбранный продукт был репрезентативен для стандартного производства, включая упаковочные материалы и связанные с ними процессы.

© ISO 2018 – Все права защищены **5**

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + 1. Если изделие(я) разделены на виды изделий с целью определения уровня биологической нагрузки, то должно быть записано обоснование включения изделия в данный вид изделий. Обоснование должно включать критерии, гарантирующие, что уровень биологической нагрузки, определенный для изделия, выбранного из семейства изделия, является репрезентативным для всего семейства изделий.
		2. Следует рассмотреть вопрос о сроках определения уровня биологической нагрузки относительно производства, поскольку уровень биологической нагрузки может изменяться с течением времени.

#### Единица выборки изделия (SIP)

* + 1. Либо все изделие (SIP = 1,0), либо его часть(SIP < 1,0) может быть использована для

определения уровня биологической нагрузки.

* + 1. Если используется SIP < 1,0, то SIP должен иметь достаточный размер, чтобы адекватно представлять уровень биологической нагрузки для всего изделия. Определение выбранных частей должно основываться на том, равномерно ли распределена биологическая нагрузка или нет, как описано в пунктах [5.2.3](#_bookmark35)-[5.2.5](#_bookmark36).
		2. Если известно распределение биологической нагрузки, то применяется следующее:
1. если биологическая нагрузка равномерно распределена на изделии и/или в нем, то SIP может быть выбран из любой части изделия;
2. если биологическая нагрузка распределена неравномерно, то SIP должен включать в себя либо
	1. части выбранного изделия, которые пропорционально представляют каждый из материалов, из которых изготовлено изделие, либо
	2. часть продукта, содержащую наиболее серьезное испытание на наличие микробов(количество и/или

типов) по отношению к процессу стерилизации.

При выборе части, содержащей наиболее серьезное испытание на наличие микробов, соотношение

уровня биологической нагрузки из SIP тестируется на все изделие, т.к. уровень биологической нагрузки должен быть установлен.

* + 1. Если распределение биологической нагрузки неизвестно, SIP должен состоять из выбранных частей изделия, которые пропорционально представляют каждый из материалов, из которых изготовлено изделие.
		2. SIP может быть рассчитан на основе размерных характеристик, таких как длина, масса,

объем или площадь поверхности (примеры см. в [таблице](#_bookmark62) А. 1).

ПРИМЕЧАНИЕ Некоторые стандарты, определяющие требования к валидации и стандартному контролю процесса стерилизации, предусматривают критерии соответствия SIP, например серия ISO 11137.

### Методы определения и микробиологические характеристики биологической нагрузки

#### Определение уровня биологической нагрузки

##### Выбор подходящего метода

Метод должен соответствовать цели для которой должны использоваться данные. Метод/ы должны

включать в себя методы для следующих целей:

1. нейтрализация ингибирующих веществ, если это необходимо;
2. удаление микроорганизмов, если это необходимо;
3. культивирование микроорганизмов;
4. © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

1. Перечень микроорганизмов

##### Нейтрализация ингибирующих веществ

Если физическая или химическая природа изделия такова, что могут высвобождаться вещества, отрицательно влияющие на обнаружение биологической нагрузки изделия, то должна использоваться система для нейтрализации, удаления или, если это невозможно, минимизации воздействия любого такого высвобождаемого вещества. Эффективность такой системы должна быть доказана.

ПРИМЕЧАНИЕ В [приложении](#_bookmark70) В описываются методы, которые могут быть использованы для оценки высвобождения микробицидных или микробиостатических

веществ.

##### Удаление микроорганизмов

* + - 1. Для идентифицированного продукта, в котором удаление жизнеспособных микроорганизмов является частью метода, должна быть рассмотрена эффективность удаления и зафиксированы результаты этого рассмотрения (см. [4.1.3](#_bookmark20)). Следует рассмотреть, по крайней мере, следующие вопросы:
1. способность метода удалять микроорганизмы;
2. возможные типы микроорганизмов и их расположение на изделии;
3. влияние(я) метода удаления на жизнеспособность микроорганизмов;
4. физическая или химическая природа испытуемого изделия.
	* + 1. Для идентифицированного изделия, в котором удаление жизнеспособных микроорганизмов не является частью метода (например, непосредственная культура изделия), должна быть рассмотрена эффективность подсчета микроорганизмов и зафиксированы результаты этого рассмотрения (см. [4.1.3](#_bookmark20)). Следует рассмотреть, по крайней мере, следующие вопросы:
5. возможные типы микроорганизмов и их расположение на изделии;
6. физическая или химическая природа испытуемого изделия.

##### Культивирование микроорганизмов

Условия культивирования должны быть выбраны после рассмотрения типов микроорганизмов, которые могут присутствовать на изделии, физической или химической природы самого изделия, подлежащего испытанию. Результаты этого рассмотрения и обоснование принятых решений регистрируются (см. [4.1.3](#_bookmark20)).

##### Перечень микроорганизмов

Методика подсчета должна быть выбрана после рассмотрения типов микроорганизмов, которые могут присутствовать. Результаты этого рассмотрения и обоснование принятых решений регистрируются (см. [4.1.3](#_bookmark20)).

#### Микробиологическая характеристика биологической нагрузки

* + 1. Должны быть выбраны соответствующие методы микробиологической характеристики биологической нагрузки.

ПРИМЕЧАНИЕ Микробиологическая характеристика необходима для обнаружения изменений в биологической нагрузке самого изделия, которые могут повлиять на некоторые аспекты использования данных биологической нагрузки (например, установление процесса стерилизации). Кроме того, знание типов микроорганизмов может быть полезно для выявления источников контаминации.

* + 1. Биологическая нагрузка должна быть охарактеризована с использованием одного или нескольких из следующих методов):
1. морфология колоний;

© ISO 2018 – Все права защищены **7**

#### ISO 11737-1:2018(E)

1. морфология клеток;
2. дифференциальное окрашивание;
3. культура с использованием селективных и/или дифференциальных условий;
4. биохимические свойства;
5. генотипический анализ, например, методы на основе рисунка или отпечатка пальца или методы на основе последовательности;
6. протеомные методы, например масс-спектрометрия.

### Валидация метода определения биологической нагрузки

#### Общие положения

Метод(ы) определения биологической нагрузки должен быть валидирован и задокументирован.

ПРИМЕЧАНИЕ См. [A. 7.1](#_bookmark66) для получения информации о валидации и использовании классических микробиологических методов.

#### Валидация

Валидация должна состоять из следующих этапов:

1. оценка пригодности метода испытаний для демонстрации отсутствия ингибирования роста в данном испытании;

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Отсутствие ингибирования роста может быть подтверждено данными тестирования эффективности восстановления уровня биологической нагрузки, если использовалось инокулированное изделие.

1. оценка соответствия метода удаления микроорганизмов из изделия, если удаление является частью метода (т. е. эффективность восстановления уровня биологической нагрузки), если это соответствует цели, для которой генерируются данные;

ПРИМЕЧАНИЕ 2 В [приложении](#_bookmark83) С содержится информация о проверке эффективности рекуперации уровня биологической нагрузки.

1. оценка соответствия методики подсчета микроорганизмов, включающей условия культивирования и методы микробиологического подсчета;
2. оценка соответствия методики(методик) микробиологической характеристики.

### Стандартное определение биологической нагрузки и интерпретация данных

#### Общие положения

Стандартное определение уровня биологической нагрузки должно выполняться с использованием документированного плана(планов) по отбору проб, в котором указываются размер выборки и частота отбора проб.

#### Пределы обнаружения и подсчет пластин

Определение уровня биологической нагрузки должно проводиться с использованием метода(методов), указанного (ых) для изделия или семейства этих изделий(см. [5.1.2](#_bookmark32)). Выбранный метод должен учитывать факторы, которые будут влиять на результаты, такие как пределы обнаружения и подсчет пластин.

#### Характеристика микробов

Микробиологическая характеристика уровня биологической нагрузки должна проводиться в степени, зависящей от цели, для которой должны использоваться данные, полученные в результате определения уровня биологической нагрузки(см. [6.2](#_bookmark43)).

**8** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

#### Данные биологической нагрузки для определения степени обработки

Если данные уровня биологической нагрузки должны использоваться для установления степени обработки процесса стерилизации (т. е. метода на основе уровня биологической нагрузки), то должны быть выполнены любые требования, применимые к использованию данных уровня биологической нагрузки, указанные в соответствующем стандарте разработки, валидации и стандартного контроля процесса стерилизации.

#### Рост биологической нагрузки

Если данные уровня биологической нагрузки демонстрируют результат испытания, который значительно превышает другие значения (рост биологической нагрузки), эти данные должны быть оценены на предмет воздействия соответствующим образом в зависимости от цели данных.

#### Уровни биологической нагрузки

Должны быть указаны допустимые уровни содержания биологической нагрузки в изделии или группе этих изделий. Если эти уровни превышены, то должны быть приняты меры (см. [4.4.2](#_bookmark29)). Приемлемые уровни должны пересматриваться и пересматриваться по мере необходимости.

#### Анализ данных

Данные, полученные в результате определения уровня биологической нагрузки, полученные в течение определенного периода времени, должны использоваться для

определения тенденции.

#### Статистические методы

Если используется, то применение статистических методов для определения размера выборки, частоты дискретизации и/или

допустимых уровней должны соответствовать стандарту ISO 13485.

### Содержание метода определения биологической нагрузки

#### Изменения в изделии и/или производственном процессе

Изменения в изделии и/или производственном процессе должны быть пересмотрены, чтобы определить, могут ли они изменить уровень биологической нагрузки с учетом цели, для которой будут использоваться данные уровня биологической нагрузки. Результаты проверки регистрируются (см. [4.1.2](#_bookmark19)). Если существует возможность изменения уровня биологической нагрузки, то должны быть проведены специальные определения уровня биологической нагрузки для оценки степени и характера любого изменения.

#### Изменения в методике определения биологической нагрузки

Любое изменение стандартного метода определения уровня биологической нагрузки должно быть оценено. Эта оценка должна включать оценку влияния изменения на результат определения. Результаты оценки должны быть зафиксированы (см. [4.1.3](#_bookmark20)).

ПРИМЕЧАНИЕ. Оценка изменения может указывать на то, что предыдущая валидация и эффективность восстановления уровня биологической нагрузки все еще применимы.

#### Переподготовка метода определения биологической нагрузки

Исходные данные валидации (см. [7.2](#_bookmark46)) и любые последующие данные переподготовки должны пересматриваться через определенные промежутки времени в соответствии с документированной процедурой. Результаты рассмотрения и любой проведенной переподготовки должны быть зафиксированы (см. [4.1.3](#_bookmark20)).

© ISO 2018 – Все права защищены **9**

**ISO 11737-1:2018(E)**

**Приложение А**

(справочное)

## Руководство по определению популяции микроорганизмов на изделиях

ПРИМЕЧАНИЕ Для удобства пользования нумерация в настоящем приложении соответствует нумерации, используемой в основной части настоящего

стандарта.

### Связанные с областью применения

В настоящем приложении даются руководящие указания по выполнению требований, указанных в настоящем стандарте. Данное руководство не должно быть исчерпывающим, но должно подчеркнуть важные аспекты, которым следует уделить внимание.

Могут использоваться методы, отличные от приведенных в настоящем приложении, но эти альтернативные методы должны быть показаны как эффективные для достижения соответствия требованиям настоящего стандарта.

Настоящее приложение не предназначено в качестве контрольного перечня для оценки соответствия требованиям настоящего

стандарта.

### Связанные с нормативными ссылками

Никаких указаний.

### Связанные с терминами и определениями

Никаких указаний.

### Элементы системы менеджмента качества

ПРИМЕЧАНИЕ. Настоящий стандарт не требует наличия полной системы менеджмента качества. Однако минимальные элементы системы менеджмента качества, необходимые для контроля определения уровня биологической нагрузки, используемого при валидации и мониторинге стерилизуемых медицинских изделий, упоминаются в соответствующих местах текста в виде норматива (см., в частности, [пункт 4](#_bookmark16)). Обращается внимание на стандарты систем менеджмента качества (см. ISO 13485), которые контролируют все стадии производства или переработки медицинских изделий.

#### Документация

В стандарте ISO 13485 требования в разделе документации относятся к созданию и контролю документации (включая спецификации и процедуры) и записей.

Компьютеры могут использоваться в лабораториях для прямого и косвенного сбора, обработки и/или хранения

данных. Как аппаратное, так и программное обеспечение, используемое для таких приложений, должно контролироваться.

Используемая компьютерная система должна быть идентифицирована как с точки зрения аппаратного, так и программного обеспечения, и любые изменения в любом из этих аспектов должны быть задокументированы и подлежать соответствующему утверждению.

Если расчеты выполняются с помощью электронных методов обработки данных, программное обеспечение (например, расчеты в электронных таблицах) должно быть проверено перед использованием, и записи об этой проверке должны быть сохранены.

1. © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

Для программного обеспечения должна быть документация, описывающая следующее:

1. прикладное программное обеспечение, работающее в компьютерной системе;
2. операционное программное обеспечение;
3. используемые пакеты данных.

Все программное обеспечение должно быть проверено перед вводом в эксплуатацию.

Если компьютерное программное обеспечение разрабатывается собственными силами, то должны быть разработаны соответствующие процедуры для обеспечения

следующее:

* документация по разработке, включая исходный код, сохраняется;
* записи приемо - сдаточных испытаний сохраняются;
* изменения в программах документируются;
* изменения в оборудовании документируются и формально тестируются перед вводом в эксплуатацию.

Эти элементы управления также должны применяться к любой модификации или настройке пакетов коммерческого программного обеспечения

.

Должны существовать процедуры, позволяющие обнаруживать или предотвращать несанкционированные изменения программного обеспечения.

Программы, которые организуют, сводят в таблицы и/или подвергают данные статистическим или другим математическим процедурам или иным образом манипулируют или анализируют хранящиеся в электронном виде данные, должны позволять извлекать исходные записи данных. Вероятно, потребуются специальные процедуры архивирования компьютерных данных, и эти процедуры должны быть задокументированы.

Требования к контролю документов и записей указаны в стандартах ISO 13485, ISO 15189 или

ISO/IEC 17025.

Требования к технической документации изложены в стандарте ISO/IEC 17025.

См. также ISO/IEC 90003 для руководства по применению систем менеджмента качества для компьютерного

программного обеспечения.

#### Ответственность руководства

В стандарте ISO 13485 требования раздела "Ответственность руководства" касаются приверженности руководства, клиентоориентированности, политики в области качества, планирования, ответственности, полномочий, коммуникации и управленческого анализа.

Данные, полученные при определении уровня биологической нагрузки, должны быть надежными. Важно, чтобы определения проводились в контролируемых условиях. Поэтому лабораторные объекты, используемые для определения, будь то место производителя медицинского изделия или расположенные в удаленном месте, должны управляться и эксплуатироваться в соответствии с документированной системой качества.

В определении уровня биологической нагрузки могут участвовать отдельные стороны, каждая из которых отвечает за определенные элементы метода или процедуры. (См. [Приложение D](#_bookmark98) для руководства по стандартным обязанностям.) Этот стандарт требует, чтобы сторона, принимающая на себя определенные обязанности, была определена и чтобы это определение обязанностей было задокументировано. Это определение полномочий и ответственности документируется в рамках системы(систем) менеджмента качества идентифицированных сторон. Сторона, принимающая на себя ответственность за определенные элементы, обязана передать эти элементы компетентному персоналу, компетентность которого подтверждается соответствующей подготовкой и квалификацией.

Если определение уровня биологической нагрузки проводится в лаборатории под непосредственным руководством производителя медицинского изделия, то работа лаборатории осуществляется в рамках системы менеджмента качества производителя. Если используется внешняя лаборатория, то все испытания должны проводиться в соответствии с признанными действующими/действительными лучшими лабораторными практиками (например, ISO 15189,

© ISO 2018 – Все права защищены **11**

#### ISO 11737-1:2018(E)

ISO/IEC 17025), где это применимо, и данные должны оцениваться компетентными, информированными

профессионалами.

Любая лаборатория должна быть направлена на предоставление качественных услуг, и это обязательство должно быть задокументировано гарантией качества в данной области. Соответствие полномочий и ответственности внутри лабораторной организации должны быть официально установлены и задокументированы. Лицо должно быть назначено ответственным за создание лабораторной системы качества и должно обладать полномочиями по обеспечению внедрения этой системы.

Деятельность лаборатории должна подвергаться регулярным внутренним проверкам. Результаты аудита должны быть задокументированы и рассмотрены руководством лаборатории (см., например, ISO 15189 или ISO/IEC 17025).

Требования к ответственности, полномочиям и социальным ресурсам определены в стандарте ISO 13485. Требования к предоставлению ресурсов указаны в стандарте ISO 13485.

Требования к оборудованию указаны в стандартах ISO 15189 и ISO/IEC 17025.

#### Реализация изделия

В стандарте ISO 13485 требования в разделе "Реализация изделия" относятся ко всем циклам производства изделия, начиная с определения требований заказчика, проектирования и разработки, закупок, контроля производства и калибровки контрольно-измерительных приборов.

Должна существовать система определения требований к техническому обслуживанию каждой единицы лабораторного оборудования. Оборудование, не требующее калибровки, должно быть четко идентифицировано.

Любое оборудование или его части, которые вступают в контакт с изделием, элюентом, питательными средами и т. д., во время тестирования должны быть стерильными. Все микробиологические среды и элюенты, используемые для удаления микроорганизмов из изделия, должны быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить их стерильность.

Соответствующие исследования качества питательных сред должны включать исследования на стимулирование роста. Как правило, исследования на стимуляцию роста проводят на каждой партии с использованием инокулята с низким количеством (не более 100 колониеобразующих единиц (КОЕ)) отобранных микроорганизмов. Тесты на стимулирование роста описаны в некоторых фармакопеях [(например, US Pharmacopoeia (USP), European Pharmacopoeia (EP)], которые подробно описывают подходящие микроорганизмы. Приемлемы и другие признанные количественные и полуколичественные методы контроля качества сред.

Требования к закупкам указаны в стандарте ISO 13485. В частности, следует отметить, что требования стандарта ISO 13485 по проверке закупаемых изделий распространяются на все товары и услуги, полученные организацией извне.

Требования к калибровке контрольно-измерительных приборов изложены в стандарте ISO 13485. Требования к оборудованию и отслеживанию измерений изложены в стандарте ISO/IEC 17025.

#### Измерение, анализ и улучшение

* + - 1. Результаты испытаний уровня биологической нагрузки обычно не укладываются в математическую модель распределения. Поэтому неопределенность измерений, точность и смещение могут быть не нужны, за исключением оценки общей компетентности лаборатории. Для методов испытаний уровня биологической нагрузки измерение неопределенности, точности и смещения учитывается при определении эффективности восстановления уровня биологической нагрузки.

**12** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + - 1. Требования раздела ИСО 13485 "Измерения, анализ и улучшение" касаются мониторинга в процессе производства, контроля несоответствующих изделий, анализа данных и улучшений (включая корректирующие и предупреждающие действия).

Все результаты уровня биологической нагрузки, которые превышают указанный уровень и/или указывают на неблагоприятную тенденцию, должны быть исследованы. Начальная фаза исследования должна включать оценку того, являются ли результаты истинными или ошибочными. Следующие факторы могут способствовать возникновению ошибки и должны быть устранены:

* неподходящие образцы (например, нерепрезентативные, неоднородные, бракованные материалы);
* неподходящие материалы для отбора проб (например, тампоны, контейнеры, упаковки);
* неподходящие условия транспортировки/обработки/хранения;
* неподходящие испытательные материалы (например, хранение, пипетки, фильтровальные аппараты);
* неправильное обращение или метод(ы) испытаний);
* неподходящие питательные среды или растворители;
* неподходящая лабораторная среда;
* неподходящая инкубационная среда;
* ошибки вычисления или транскрипции;
* отклонение от метода испытания (например, ошибка разбавления, ошибка фильтрации, ошибка асептического метода).

Если результаты обусловлены отбором проб или лабораторной ошибкой, то результат биологической нагрузки, превышающий указанный уровень, должен быть проверен путем проведения другого определения с использованием новых образцов из той же партии изделия, если это возможно. Если изделие поддерживает рост микроорганизмов и может привести к неверным данным или если та же партия больше не доступна, следует использовать новую партию.

Если первоначальный результат подтверждается как истинный вывод, то, по крайней мере, следующее должно быть рассмотрено на

втором этапе исследования:

1. значение результата по отношению к цели, для которой будут использоваться данные (например,

эффективность процесса стерилизации);

1. необходимость увеличения размера выборки и/или частоты;
2. оценка производственного процесса, направленная на решение следующих задач:
	1. сырье/компоненты (например, поставщики, изменения);
	2. очистка/смазка/производственная жидкость;
	3. транспортировка/хранение контейнеров;
	4. рабочие поверхности;
	5. одежда персонала/гигиена/практика;
	6. погрузочно-разгрузочные работы/сборка;
	7. условия окружающей среды и результаты мониторинга (включая сезонные факторы, если таковые имеются);
	8. упаковочные материалы и процедуры;
	9. условия хранения;
3. микробиологическая характеристика выделенных микроорганизмов, включая:
	1. потенциальные источники;

© ISO 2018 – Все права защищены **13**

#### ISO 11737-1:2018(E)

* 1. сравнение с предыдущими изолятами.

По результатам исследования могут потребоваться конкретные корректирующие действия. Если требуется корректирующее действие, его эффективность должна быть продемонстрирована.

Процедуры корректирующих действий определены в стандартах ISO 13485, ISO 15189 и ISO/IEC 17025.

### Подбор изделий

#### Общие положения

* + - 1. Процедуры отбора и обработки образцов продукции должны быть документированы. Они должны проводиться во избежание непреднамеренной контаминации и значительных изменений количества и типов микроорганизмов в образце. Методы отбора проб должны быть последовательными и позволять проводить сравнения уровня биологической нагрузки на основе событий и времени.

При выборе образцов продукта для определения уровня биологической нагрузки существует несколько возможностей:

1. берут фактическое изделие (рандомно или с заданной частотой);
2. изготавливают изделие специально для тестирования уровня биологической нагрузки с использованием стандартных производственных процедур;
3. берут изделие, которое не подходит для продажи, которое может быть утилизировано или иным образом отклонено.

Выбор может зависеть от ряда факторов, но первой предпосылкой является то, что выбранный продукт должен обладать уровнем биологической нагрузки, репрезентативным для реального изделия. Если принято решение об утилизации бракованного изделия, то это изделие должно пройти все основные стадии производства, включая возможные процессы очистки и упаковки.

При отборе проб для определения уровня биологической нагрузки изделие должно содержаться в обычной упаковке. Как правило, достаточно выполнить определение уровня биологической нагрузки на изделие после его удаления из упаковочной системы и исключить упаковочную систему из определения. В зависимости от требования к стерильной этикетке внутренние компоненты упаковки, такие как лоток или вставка продукта, могут нуждаться в испытании на основе таких факторов, как

* должная стерилизация,
* когда упаковка является неотъемлемой частью продукта, или используется
* для конкретной оценки.
	+ - 1. Использование данных уровня биологической нагрузки(например, контроль сырья, прием входящих компонентов, оценка технологических стадий, квалификация процесса стерилизации) должно приниматься во внимание при создании семейств изделий для определения уровня биологической нагрузки. При создании семейств изделий для определения уровня биологической нагрузки следует учитывать следующее:
1. природа и источник сырья;
2. природа и источник компонентов;
3. сложность производственного процесса, т. е. степень обработки, количество технологических этапов;
4. типы используемых производственных процессов;
5. производственная и/или сборочная среда; f) конструкция и размер изделия;
6. производственное оборудование;

**14** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

1. место производства.

Кроме того, количество и типы микроорганизмов могут влиять на выбор метода испытания уровня биологической нагрузки для данного семейства изделий. Для каждого семейства изделий следует выбрать основной продукт или репрезентативный продукт(ы) для стандартного определения уровня биологической нагрузки. Выбор основного изделия должен основываться на документальном обосновании.

Если изделия внутри семейства считаются эквивалентными, то для определения уровня биологической нагрузки может быть выбрано репрезентативное изделие. Выбранное изделие может контролироваться регулярно или другие члены группы могут быть выбраны на ротационной основе. Если выбранное изделие контролируется регулярно, то следует периодически контролировать непрерывную эквивалентность других изделий в семействе или предоставлять обоснование.

* + - 1. Если данные определения уровня биологической нагрузки должны использоваться для установления или поддержания процесса стерилизации, то период времени, прошедший между отбором образцов изделия и определением уровня биологической нагрузки, должен быть репрезентативным для периода времени между завершением последнего этапа производства и стерилизацией изделия.

#### Единица выборки изделия (SIP)

* + - 1. Когда это практически осуществимо, при определении уровня биологической нагрузки следует использовать все изделие, хотя это может быть неосуществимо, если изделие не может быть помещено в доступные лабораторные испытательные сосуды. В этом случае используется SIP. Следует учитывать распределение уровня биологической нагрузки по всему изделию. Если предполагается, что распределение будет неравномерным по всему изделию, следует определить площадь наиболее сильно контаминированного изделия. Эта область должна быть включена в выбранный SIP.
			2. Для SIP следует использовать как можно большую часть изделия. SIP должен быть репрезентативным, чтобы можно было определить уровня биологической нагрузки всего изделия. Тщательный выбор SIP для изделия необходим при тестировании крупных изделий, таких как хирургические халаты или наборы наружного дренажа.
			3. Следует учитывать аспекты производства, которые способствуют распространению микроорганизмов на изделиях.
			4. Примерами SIP, которые могут быть выбраны из устройства с более серьезным испытанием для процесса стерилизации, являются наборы трубок с соединениями, запорными клапанами и т. д.
			5. Примеры изделий, для которых используются различные основы расчета SIP, приведены в

[Таблице А. 1.](#_bookmark62)

При подготовке или сборке SIP следует соблюдать осторожность во время манипуляций с изделиями. Если части должны быть отделены от изделий, то это должно быть сделано в чистых условиях в контролируемой среде (например, внутри шкафа с ламинарным потоком), чтобы избежать дополнительной контаминации.

##### Таблица А. 1 — Примеры расчета SIP

|  |  |
| --- | --- |
| **Основа для SIP** | **Изделие** |
| Площадь поверхности | Имплантаты (не рассасывающиеся) |
| Масса | ПорошкиХалатыИмплантаты (рассасывающиеся) |
| Длина | Трубка (согласованный диаметр) |
| Объем | Жидкость в контейнере |

© ISO 2018 – Все права защищены **15**

**ISO 11737-1:2018(E)**

### Методы определения и микробиологические характеристики биологической нагрузки

#### Определение уровня биологической нагрузки

##### Выбор подходящего метода

[Рисунок А. 1](#_bookmark63) представляет собой схему принятия решений, которое имеет общее применение на начальных этапах выбора метода по определению

уровня биологической нагрузки. Эта цифра может относиться как к традиционным, так и к нетрадиционным методам.

Для изделий с высоким уровнем биологической нагрузки, для которых используется метод культивирования, необходимо убедиться, что проведено достаточное количество разбавлений для получения счетных результатов и предотвращения таких проблем, как маскировка колоний или слишком большое количество при подсчете пластин (TNTC).



ПРИМЕЧАНИЕ 1 Эта схема принятия решений не исключает использования альтернативных, быстрых микробиологических методов определения уровня биологической нагрузки (например, автофлуоресценции, проточной цитометрии, прямой эпифлуоресценции, фильтрующей техники и твердофазной цитометрии).

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Эта схема принятия решений не охватывает все типы изделий, которые могут быть исследованы, или все типы исследований,

которые можно использовать.

##### Рисунок А. 1 — Схема принятия решений при выборе метода определения уровня биологической нагрузки

**16** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

Для изделия с очень низким уровнем биологической нагрузки может оказаться невозможным восстановить обнаруживаемый уровнь биологической нагрузки из отдельных единиц изделия, даже если используется подходящий метод исследования уровня биологической нагрузки с проверенной эффективностью восстановления уровня биологической нагрузки. Следует проявлять осторожность в отношении оценки среднего уровня биологической нагрузки при обнаружении нулевых колоний, чтобы избежать завышения истинного уровня биологической нагрузки изделия. Желаемый предел обнаружения для метода испытаний уровня биологической нагрузки должен отражать предполагаемое использование данных по уровню биологической нагрузки, и, при необходимости, метод испытаний уровня биологической нагрузки должен быть разработан таким образом, чтобы минимизировать предел обнаружения.

Для оптимизации методов определения уровня биологической нагрузки для изделий с низким уровнем биологической нагрузки может потребоваться рассмотреть вопрос об использовании альтернативного метода. Примеры приведены в пунктах а) - е).

1. Метод объединенных образцов: когда несколько единиц изделия объединяются в одно испытание. Для этого метода должна быть определена эффективность восстановления уровня биологической нагрузки. Общее количество извлекаемых КОЕ для объединенной пробы делится на количество объединенных единиц для оценки КОЕ на единицу. Объединение единиц может позволить оценить низкое количество КОЕ на единицу; однако оно не дает никакой информации о распределении уровня биологической нагрузки или изменчивости на отдельных единицах, составляющих объединенную выборку. Объединение может быть применимо в случаях последовательного количества КОЕ на единицу.

Важно помнить, что объединение в резервуар может снизить возможность обнаружения непреднамеренных изменений в производственном процессе в зависимости от метода объединения.

1. Метод с наиболее вероятным числом (MPN): см. [B. 3.3](#_bookmark74).
2. Комбинирование и элиминация испытаний подходят для групп микроорганизмов: для многих видов изделий нет необходимости разбивать экстракт на части для отдельных испытаний, таких как аэробы, анаэробы, споры и грибки. Если оценка показала, что испытание на анаэробы не указано, то этот тест может быть исключен в будущем. Кроме того, если аэробные споры обнаруживаются в подсчете аэробных бактерий, а количество грибов невелико, то можно объединить испытания на аэробные бактерии, бактериальные споры и грибковые в одно испытание. Например, фильтрация всего объема экстракционной жидкости через один фильтр, который помещается на подходящую культуральную среду общего назначения, которая затем инкубируется при двух различных температурах (например, от 30 °С до 35 °С и от 20 °С до 25 °С). Другие примеры включают использование одной инкубации при температуре (30 ± 2) °C или инкубации в других температурных диапазонах, подходящих для обнаружения конкретной микробной популяции. Устранение факторов разбавления таким образом (при условии, что устранение оправдано) может свести к минимуму вероятность завышения среднего значения уровня биологической нагрузки.
3. Метод с половинным пределом обнаружения: помогает вычислить среднее значение уровня биологической нагрузки, когда в результатах уровня биологической нагрузки присутствуют значения “меньше”. Этот метод обеспечивает более низкий результат уровня биологической нагрузки, когда меньший процент результатов составляет 0 КОЕ на пластину (для получения дополнительной информации обратитесь к ссылке [[24](#_bookmark102)]).
4. Метод, основанный на распределении Пуассона, с установлением значений “меньше”: это дает возможность определить оценку среднего уровня биологической нагрузки.

Уровнь биологической нагрузки обычно не распределяется на изделиях в течение всего производственного процесса таким образом, чтобы его можно было статистически проанализировать с помощью распределения Пуассона. Применение распределения Пуассона к уровню биологической нагрузки должно быть тщательно рассмотрено в связи с предполагаемым использованием информации. (Для получения дополнительной информации обратитесь к ссылкам [[24](#_bookmark102)] и [[20](#_bookmark101)].)

При выборе метода определения уровня биологической нагрузки следует учитывать возможное появление биопленки на/в изделии. Биопленка может образовываться на/в изделии при контакте с жидкостями, если не будут приняты соответствующие меры контроля уровня биологической нагрузки. Медицинские изделия, содержащие ткани, имеют потенциал для возникновения биопленки.

##### Нейтрализация ингибирующих веществ

См. [Приложение В](#_bookmark70).

© ISO 2018 – Все права защищены **17**

#### ISO 11737-1:2018(E)

##### Удаление микроорганизмов

См. [Приложение В](#_bookmark70).

##### Культивирование микроорганизмов

Свойство сырья, способ изготовления и условия, при которых происходит изготовление изделия, являются факторами, влияющими на уровень биологической нагрузки изделия и должны учитываться при выборе питательных сред и условий инкубации. Если нет вероятности присутствия особых микроорганизмов, то подходят универсальные, неселективные питательные среды и условия инкубации. Рекомендации лаборатории, при участии производителя, по использованию стандартных условий культивирования уровня биологической нагрузки могут быть достаточными в качестве рассмотрения и обоснования.

При выборе питательных сред и условий инкубации следует учитывать, по крайней мере, следующее:

1. ни одна комбинация среды и условий инкубации не может поддерживать рост всех микроорганизмов; выбор условий должен свести к минимуму возможность завышения среднего уровня биологической нагрузки из-за подсчета одного и того же микроорганизма на разных средах;
2. мероприятия по валидации могут потребовать использования более широкого спектра питательных сред и условий инкубации, чем те, которые используются обычно;
3. вероятные источники микробной контаминации и типы микроорганизмов, с которыми можно столкнуться, принимая во внимание, что некоторые источники контаминации могут варьироваться в зависимости от сезона.

Медицинские изделия, изготовленные из синтетического материала, в меньшей степени подвержены контаминации облигатными анаэробами. Медицинские изделия, изготовленные из тканей или других природных материалов, могут подвергаться риску конгаминации облигатными анаэробами.

Примеры питательных сред и условий инкубации приведены в [таблице А. 2](#_bookmark64).

Следует отметить, что все неселективные методы анаэробной культуры могут поддерживать рост факультативных анаэробных микроорганизмов.

**18** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

##### Таблица A. 2 — Примеры питательных сред и условий инкубации

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Виды микроорганизмов** | **Твердые среды** | **Жидкие среды** | **Условия инкубации b** |
| Факультативная, не особая,аэробная бактерия d | Соево-казеиновая питательная среда (Триптон-соевый агар) Питательный агарОснова кровяного агараГлюкозо-триптоновый агар (питательныйагар для подсчета микроорганизмов) | Соево-казеиновый бульон (Триптон-соевый бульон) Питательный бульон | от 30 °C до 35 °C дляот 3 д до 7 д |
| Дрожжи и плесень | Агар Сабуро с декстрозой Агар с экстрактом солодаРозовый Бенгальский агар Хлорамфениколовый агар Соево-казеиновая питательная среда (Триптон-соевый агар) Агар картофельный с декстрозойГлюкозо-триптоновый агар (питательныйагар для подсчета микроорганизмов) | Бульон Сабуро с декстрозой Бульон с экстрактом солодаСоево-казеиновый бульон (Триптон-соевый бульон) | от 20 °C до 25 °C дляот 5 д до 7 д |
| Анаэробные бактерии | Агар для клостридий усиленный сАгар Шадлера cКровяной агар сОсобый(прихотливый) анаэробный агарc Соево-казеиновая питательная среда (Триптон-соевый агар) c Колумбийский агар с Анаэробный агар по Вилкинсу-Чалгрену с | Бульон Робертсона Бульон тиогликолевый жидкий  | от 30 °C до 35 °C дляот 3 д до 7 д |
| 1. Этот список не является исчерпывающим.
2. Перечисленные условия инкубации указывают на условия, которые обычно используются для перечисленных типов микроорганизмов.
3. Культивируется в анаэробных условиях. Производительность может быть повышена, если предварительно уменьшить количество питательных сред.
4. Некоторые питательные среды, используемые для факультативных, не особых(прихотливых), аэробных бактерий, способны поддерживать рост дрожжей и плесени.
 |

* + - 1. **Перечень микроорганизмов**

Лаборатория может указать методику подсчета, которая будет достаточной в качестве рассмотрения и

обоснования. См. также [В. 6](#_bookmark76).

#### Микробиологическая характеристика биологической нагрузки

* + - 1. Степень необходимой характеристики зависит от природы изделия, разнообразия обнаруженной популяции и использования данных (например, квалификация стерилизации).
			2. Для характеристики микроорганизмов, входящих в состав уровня биологической нагрузки, может быть использован широкий спектр методов

на/в медицинском изделии. Типичные методы микробной характеристики уровня биологической нагрузки включают колонию,

© ISO 2018 – Все права защищены **19**

#### ISO 11737-1:2018(E)

морфологию, клеточную морфологию, окрашивающие свойства, селективное культивирование и идентификацию микроорганизмов.

Ниже приведены подробные сведения об этих методах.

1. Морфологию колоний легко записать, когда получено количество колоний. Описание морфологии колонии несколько субъективно и включает в себя цвет, форму, размер, текстуру, пределы, высоту и другие физически наблюдаемые характеристики колонии. Сама по себе эта информация не способствует тенденции(см. [А. 8](#_bookmark67)). Обычно его можно использовать для того, чтобы различать бактериальные и плесневые изоляты и первоначально определить, являются ли колонии на пластинке одним и тем же микроорганизмом. Дальнейшая характеристика с целью выявления источников контаминации требует более конкретных методов.
2. Для характеристики микроорганизмов часто используются методы клеточной морфологии и окрашивания, такие как влажный мазок и окраска по Граму. Преимущества этих методов заключаются в том, что они требуют минимального оборудования и времени и могут дать ценную информацию об общих характеристиках микроорганизмов. Характеристика грибков (например, плесени и дрожжей) с помощью физического описания и влажного мазка может быть достаточной для большинства изолятов.
3. Селективное культивирование и дифференциальные среды могут быть использованы для ингибирования роста определенных микроорганизмов, отбора определенных микроорганизмов или оказания помощи в дифференциации одних микроорганизмов от других (например, цвет колонии на определенных средах), что может быть полезно для характеристики микроорганизма.
4. Идентификация микробов может быть выполнена с использованием фенотипических или генотипических методов или их комбинации. Классические фенотипические исследования, такие как морфология колоний и клеток, реакции окрашивания по Граму и окрашивание спор, способность расти аэробно или анаэробно, а также простые биохимические реакции (например, каталаза, оксидаза, индол), обычно дают некоторое представление о группе или роде, к которому принадлежит бактерия. Более сложные биохимические и серологические исследования, генотипические или протеомные методы могут идентифицировать бактерию на уровне рода, вида или штамма. Аналогичный метод можно применить к дрожжам и плесени. Сочетание морфологических и физиологических свойств может быть использовано для создания родов, а биохимические ассимиляции-для дифференциации видов.

[В таблице А. 3](#_bookmark65) представлена информация об общих методах характеристики уровня биологической нагрузки.

**Таблица A. 3** **— Атрибуты распространенных методов характеристики уровня биологической нагрузки**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метода промывки** | **Пример** | **Особенность** |
| Морфология колоний | Форма, высота, пределы, размер, цвет | Низкий |
| Морфология клеток | Форма (палочка, кокки, дрожжи)Размер, агрегация (кластеры, цепочки) Анатомия (грибковые структуры) | От низкого до умеренного |
| Окрашивающие свойства | Дифференциальные пятна (Грам-реакция, споровое окрашивание, кислотная стойкость)Микологические пятна | От низкого до умеренного |
| Селективное культивирование и дифференциальные среды | Тепловой шок, параметры инкубации,селективные питательные среды | От умеренного до высокого |
| Идентификация рода/вида | Генетические и биохимические методы и системы идентификации | Высокий |

### Валидация метода определения биологической нагрузки

#### Общие положения

В целом классические микробиологические методы представляют собой сложную задачу для пользователя при валидации определения уровня биологической нагрузки. Обычно нет необходимости проверять классические микробиологические методы или методы, описанные в национальных и международных стандартах и фармакопеях. Эти методы должны быть проверены только на их точность и надежность в их уникальных условиях использования. Таких действий обычно достаточно, чтобы подтвердить обоснованность определения уровня биологической нагрузки.

**20** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

При валидации методов испытаний по уровню биологической нагрузки необходимо учитывать два аспекта. Первый-это способность нейтрализовать ингибирующие факторы в тест-системе, чтобы позволить микроорганизмам размножаться (пригодность метода уровня биологической нагрузки), а второй-способность удалять и культивировать микроорганизмы из изделия(эффективность восстановления уровня биологической нагрузки).

Когда методы определения уровня биологической нагрузки включают удаление микроорганизмов из изделия, наибольшее опасение вызывает эффективность процесса удаления. Валидация процесса удаления и культивирования называется эффективностью восстановления уровня биологической нагрузки (подробнее см. [Приложение С](#_bookmark83)).

#### Валидация

##### Целесообразность метода биологической нагрузки

Проверка пригодности метода биологической нагрузки используется для демонстрации того, что изделие не препятствует росту или обнаружению микроорганизмов. Изделие может содержать вещества, ингибирующие микроорганизмы в условиях испытания уровня биологической нагрузки.

При испытании изделий, содержащих антимикробные вещества, следует использовать разведение или подходящие методы инактивации/нейтрализации.

Ингибирующее действие веществ, элюированных из изделия, должно быть исследовано в предварительных экспериментах, чтобы оценить, содержит ли изделие вещества, которые могут вызывать ингибирование роста микроорганизмов в условиях биологической нагрузки. Документальное обоснование может быть приемлемым, если устройство содержит материалы, которые известны или были продемонстрированы как инертные.

Следует рассмотреть вопрос о пригодности метода биологической нагрузки

1. когда появляются новые или модифицированные изделия, а также
2. всякий раз, когда происходит изменение условий проведения теста (например, условия инкубации, экстракционные среды).

Применение методов с заданной пригодностью для микробицидных или микробиостатических веществ (например, мембранная фильтрация с валидированной процедурой промывки мембран) к изделиям может не требовать проверки пригодности конкретного изделия методом биологической нагрузки.

##### Эффективность восстановления уровня биологической нагрузки

Существуют два традиционных метода, доступных для проверки эффективности удаления

микроорганизма из медицинских изделий(см. [С. 1.4](#_bookmark84)). Эти подходы таковы

* повторное восстановление: повторная обработка образца изделия с последующей количественной оценкой степени восстановления;
* инокулированное изделие: изделие, инокулированный с заданными уровнями микроорганизмов, с последующей количественной оценкой степени восстановления.

Первый из этих методов имеет преимущество использования природных микроорганизмов, но обычно нуждается в умеренном или высоком начальном уровне биологической нагрузки. Если это так, то первый метод может быть предпочтительным в зависимости от изделия и/или конфигурации. Второй метод создает модельную систему для целей исследования, но вызывает вопросы о том, как она соотносится с восстановлением природных микроорганизмов. Дополнительную информацию см. [в таблице С. 1](#_bookmark85).

Менее стандартные изделия (например, комплексные или сложные изделия, содержащие порошки, жидкости, антимикробные агенты, многочисленные компоненты) могут потребовать сочетания методов оценки эффективности извлечения уровня биологической нагрузки. Дополнительную информацию см. в [Приложении С](#_bookmark83).

Для жидкого изделия , который фильтруется, или при использовании метода MPN определение эффективности извлечения уровня биологической нагрузкии расчет поправочного коэффициента уровня биологической нагрузки не являются необходимыми. Однако пригодность метода испытаний для перечисления все же должна быть оценена.

© ISO 2018 – Все права защищены **21**

#### ISO 11737-1:2018(E)

##### Условия перечисления и культуры

Дополнительные указания по перечислению см. в разделе [В. 6](#_bookmark76).

Условия культивирования (т. е. среды и условия инкубации), выбранные для использования при определении уровня биологической нагрузки, не могут быть рассчитаны на обнаружение всех потенциальных микроорганизмов. Поэтому на практике вполне вероятно, что уровнь биологической нагрузки будет недооценен. Тем не менее, решение о соответствующих культурных условиях должно быть принято.

Один из методов к оценке условий культивирования состоит в выборе условий культивирования на основе знания производственного процесса, окружающей среды, материалов и микроорганизмов, которые, как ожидается, будут присутствовать. Если конкретные характеристики изделия указывают на необходимость дополнительной оценки, то микроорганизмы, перечисленные в стандартных условиях культивирования, сравниваются с микроорганизмами, обнаруженными в альтернативных условиях культивирования. Если этот метод указывает на то, что низкая доля биологической нагрузки обнаруживается в стандартных условиях культивирования, то альтернативные условия культивирования должны быть пересмотрены для оптимизации определения. Это особенно важно для медицинских изделий, где антимикробные препараты могут влиять на рост микробов.

При выборе методов для использования в микробиологической характеристике микроорганизмов следует учитывать

следующее:

* риск для производимого изделия с учетом метода квалификации стерилизации ;
* ранее доступные данные;
* цель генерации данных;
* характер производственного процесса (например, использованная вода, руководство, автоматизация) и изделия.

### Стандартное определение биологической нагрузки и интерпретация данных

#### Общие положения

Для того чтобы продемонстрировать, что эффективный контроль микробиологического качества осуществлен и поддерживается, следует разработать программу мониторинга изделия и/или компонентов.

Общепринятой практикой является использование выборки размером от трех до десяти единиц для стандартного мониторинга уровней биологической нагрузки.

В тех случаях, когда данные уровня биологической нагрузки используются для удовлетворения требований другого Международного стандарта (например, серии ISO 11137), размер выборки и частота испытаний уже могут быть предопределены этим стандартом, который заменит рекомендуемый здесь размер выборки.

Рациональный выбор размера выборки в первую очередь зависит от двух факторов.

1. Изменение уровня биологической нагрузки должно быть обнаружено.

Это будет зависеть от последствий, связанных с изменением (увеличением или уменьшением) уровня биологической нагрузки, и от того, как применяется информация об уровне биологической нагрузки. Для раннего обнаружения небольшого изменения среднего уровня биологической нагрузки может потребоваться большой размер выборки.

1. Вариация оценок количества жизнеспособных микроорганизмов, присутствующих на отдельных предметах.

Степень этой изменчивости будет определять размер выборки, необходимый для обнаружения данного изменения. Небольшие вариации между позициями в таких оценках потребуют меньшего размера выборки для обнаружения изменений, чем это требуется для больших вариаций между позициями.

Большие размеры выборки могут обеспечить повышенную уверенность в обнаружении значительных изменений.

**22** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

Следует признать, что способ использования данных уровня биологической нагрузки может влиять на желаемый уровень достоверности обнаружения изменения заданной величины. Следует сделать рациональный выбор величины обнаруживаемого изменения и вероятности достижения этого обнаружения.

Рациональный выбор частоты мониторинга должен быть сделан с учетом различных

факторов, включающие следующие:

* наличие предыдущих данных;
* цель генерации данных;
* характер производственного процесса;
* частота производства изделия ;
* критичность своевременного обнаружения изменений уровня биологической нагрузки;
* сезонные и экологические изменения.

Отбор проб может осуществляться с периодичностью, основанной на времени (например, ежемесячно, ежеквартально) или на объеме производства (например, альтернативные партии). Однако для того, чтобы установить исходные уровни, общепринятой практикой является определение уровня биологической нагрузки с более высокой частотой во время первоначального производства нового изделия и для того, чтобы эта частота уменьшалась по мере развития знаний об уровне биологической нагрузки.

Частота определений уровня биологической нагрузки должна позволять обнаруживать изменения в уровне биологической нагрузки, например, вызванные сезонными колебаниями, производственными изменениями или изменениями в материалах.

#### Пределы обнаружения и подсчет пластин

##### Пределы обнаружения

Пределы обнаружения (LOD) для методов испытания уровня биологической нагрузки должны приниматься во внимание при определении значения уровня биологической нагрузки. Для микробиологической отчетности, когда часть экстракта тестируется на уровень биологической нагрузки и извлекаются нулевые колонии, результаты обычно сообщаются как меньшие, чем “X”, где “1/X” является репрезентативным для частей исследуемой части. Например, если изделие экстрагируется в 400 мл и

¼ экстракта фильтруется, результаты нулевых колоний будут сообщаться как менее 4 колониеобразующих единиц (т. е. < 4 КОЕ). Таким образом, LOD для этого примера равен 4. В микробиологической отчетности результат < 4 КОЕ означает, что возможно, что весь экстракт содержит либо 0, 1, 2 или 3 КОЕ, но правила микробиологической отчетности требуют, чтобы он был представлен как < 4 КОЕ.

Индивидуальные результаты уровня биологической нагрузки сообщаются в целых числах, потому что это число является репрезентативным для колониеобразующей единицы. Средние значения или другие математические вычисления с использованием данных уровня биологической нагрузки обычно сообщаются с точностью до одного десятичного знака.

LOD может быть улучшен следующим образом:

1. модификация метода испытания (например, фильтрация большей части экстракта);
2. объединение нескольких образцов;
3. использование другого метода тестирования, такого как MPN.

##### Подсчет пластин

В опубликованных стандартных микробиологических методах для других промышленных применений рекомендуется выбирать пластины, содержащие приемлемые диапазоны (например, менее 200 КОЕ, от 25 КОЕ до 250 КОЕ или от 30 КОЕ до 300 КОЕ). Это применимо, когда выполняется несколько разбавлений и, следовательно, из которых можно выбрать. Однако при тестировании уровня биологической нагрузки это не всегда так, потому что

* многие изделия имеют низкий уровень биологической нагрузки, который показал бы количество пластин меньше, чем, например, 30 КОЕ, и
* многократные разбавления не всегда необходимы, когда количество невелико.

© ISO 2018 – Все права защищены **23**

#### ISO 11737-1:2018(E)

Для этих ситуаций целесообразно регистрировать и использовать количество менее 30 КОЕ. Количество пластин можно определить тремя различными способами:

1. прямой подсчет КОЕ;
2. приблизительное количество;
3. отсчеты, выходящие за пределы счетных или расчетных диапазонов.

Прямой подсчет сводит в таблицу все колонии непосредственно с помощью любого метода, который облегчает точные подсчеты (электронный счетчик, маркировочные таблички и т. д.).

Оценка численности может быть выполнен, когда колонии на части пластины могут быть подсчитаны и умножены, чтобы представить оставшиеся части пластины.

Оценка численности- это один из способов получения подсчета при наличии распространяющихся колоний. Этот метод обычно применяется, когда распространяющиеся колонии не вытесняют другие колонии (из-за размера или непрозрачности).

Подсчеты, выходящие за пределы счетного или расчетного диапазона, могут быть полуколичественными, если это значение может быть округлено на основе наличия различимых колоний. Однако, если это невозможно сделать, следует установить результат очень большого количества подсчетов (TNTC). Приемлемой практикой является исключение результатов TNTC из среднего значения для группы выборок. Результаты ТНТК должны быть исследованы.

Когда используются дубликаты пластин, коэффициенты разбавления или аликвоты, количество пластин должно быть соответствующим образом скорректировано, чтобы получить количество для одного изделия.

#### Характеристика микробов

Если при микробиологической характеристике выделяются типы микроорганизмов, не входящие в состав нормального уровня биологической нагрузки, следует рассмотреть вопрос об оценке значимости присутствия этих изолятов.

#### Данные биологической нагрузки для определения степени обработки

Никаких дополнительных указаний.

#### Рост биологической нагрузки

Данные уровня биологической нагрузки могут демонстрировать значение, которое значительно больше (обычно называемый ростом уровня биологической нагрузки

) , чем другие значения в наборе значений. Этот рост уровня биологической нагрузки может произойти в одной из двух ситуаций:

1. это значение не является нормальной и последовательной частью распределения уровня биологической нагрузки;
2. это значение может быть нормальной и последовательной частью распределения уровня биологической нагрузки.

Можно определить, что рост уровня биологической нагрузки не является нормальной и последовательной частью распределения уровня биологической нагрузки, изучив производственную практику, микробиологические испытания и обработку образцов. Обратитесь к этому подразделу, чтобы определить, как действовать в данной ситуации.

Анализируя предыдущие данные, можно определить, что рост уровня биологической нагрузки является нормальной и последовательной частью распределения уровня биологической нагрузки. Предыдущие данные могут демонстрировать периодическое появление большей величины, которая находится в пределах ожиданий, что делает ее последовательной частью уровня биологической нагрузки. Если эти данные состоят из микроорганизмов, обычно встречающихся на изделии, это делает его нормальной частью биологической нагрузки. Эти увеличения следует учитывать при определении степени обработки процесса стерилизации. Например, увеличение уровня биологической нагрузки может произойти из-за несоответствия сырья или производственных процессов, связанных с чрезмерной обработкой.

В примере, приведенном в [таблице А. 4](#_bookmark68), есть 3 партии (партии 2, 5, 6) в 10 партиях, которые содержат индивидуальные значения, значительно превышающие среднее значение партии (в данном примере в пять и более раз среднее значение партии). Было установлено, что эти высокие значения являются нормальной и последовательной частью уровня биологической нагрузки. Следовательно, высокие значения и/или средние значения партии для тех партий, которые содержат

**24** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

высокие значения могут быть приняты во внимание при определении общего среднего уровня биологической нагрузки

для определения степени обработки для процесса стерилизации.

**Таблица A. 4 —** **Пример данных по уровня биологической нагрузки, включающих рост уровня биологической нагрузки**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Партия #** | **Предмет #** | **Среднее значение (КОЕ/ прибор)** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** |
| **1** | 4 | 20 | 12 | 12 | 4 | 32 | 28 | 4 | 4 | 8 | 12,8 |
| **2** | 12 | 32 | 20 | **458** | 88 | 120 | 40 | 44 | 36 | 60 | 91,0 |
| **3** | 36 | 44 | 52 | 88 | 36 | 48 | 344 | 96 | 180 | 128 | 105 2 |
| **4** | 30 | 4 | 8 | 4 | 12 | 24 | 24 | 20 | 28 | 4 | 15,8 |
| **5** | 36 | 52 | 48 | 36 | **920** | 4 | 36 | 72 | 4 | 36 | 124 4 |
| **6** | 36 | 32 | 12 | 36 | 36 | 36 | **386** | 72 | 88 | 36 | 77,0 |
| **7** | 40 | 20 | 52 | 44 | 36 | 4 | 36 | 44 | 52 | 308 | 63,6 |
| **8** | 24 | 20 | 12 | 16 | 4 | 24 | 36 | 80 | 24 | 8 | 24,8 |
| **9** | 8 | 40 | 20 | 48 | 12 | 8 | 4 | 20 | 28 | 44 | 23,2 |
| **10** | 40 | 104 | 8 | 16 | 28 | 24 | 44 | 8 | 4 | 8 | 28,4 |
|  | **56,6** |

#### Уровни биологической нагрузки

При превышении указанных уровней должен быть принят заранее определенный курс действий. Если корректирующие действия приводят к изменениям в процессе, влияющим на уровень биологической нагрузки, следует получить новые данные и установить новые уровни для данного изделия.

Указанные уровни, используемые для уровня биологической нагрузки, обычно основаны на предыдущих данных для изделия и цели, для которой эти данные должны использоваться. До сбора предыдущих данных, если требуется установить временные уровни, то они могут быть установлены после оценки первых трех или более партий данного изделия. Предыдущие данные по аналогичным изделиям, производственным процессам и/или производственным средам также могут использоваться при установлении временных уровней для новых производственных линий. Для некоторых источников изделия можно ожидать значительных сезонных колебаний уровня биологической нагрузки. Сезонные изменения влажности и/или температуры также могут изменить типы и количество микроорганизмов в уровне биологической нагрузки. Основываясь на последовательных результатах испытаний, данные уровня биологической нагрузки должны быть повторно оценены через определенный период времени, чтобы проверить, соответствуют ли исходные уровни.

Предыдущие данные уровня биологической нагрузки используются для установления уровней биологической нагрузки, которые обычно определяются как уровни оповещения и уровни действий. Установление этих уровней должно учитывать используемый метод, основанный на намерении использования информации. Например, уровни могут быть использованы для оценки поставщиков сырья, квалификации или демонстрации постоянной эффективности процесса стерилизации или оценки эффективности экологического контроля в производственном процессе.

Наряду с установлением уровней следует рассмотреть вопрос о принятии мер, если этот уровень будет превышен. Эти действия должны основываться на знании того, что уровень биологической нагрузки состоит из живых микроорганизмов, и тестирование биологической нагрузки определяет уровень биологической нагрузки изделия, который был расположен в изделии и/или на нем различными способами. Не ожидается, что эти микробиологические данные будут точными. Скорее всего, в микробиологических данных по уровню биологической нагрузки присутствует значительный диапазон. Также не ожидается и не требуется, чтобы микробиологические данные уровня биологической нагрузки соответствовали какому-либо статистическому распределению.

Одним из распространенных методов определения уровней готовности и воздействия биологической нагрузки является использование стандартных погрешностей. В этом случае расчет стандартной погрешности используется для понимания распределения данных, менее важно то, соответствуют ли данные уровня биологической нагрузки определенному статистическому распределению.

Данные, идентифицированные как нестандартно высокие или низкие, или как нетипичные тенденции, должны быть исследованы. Нетипичные данные, имеющие определенную причину (например, лабораторная ошибка, случайные высокие значения, обнаруженные в производственном процессе), могут быть исключены из расчетов при установлении уровней для мониторинга биологической нагрузки. Когда данные по биологической нагрузке

© ISO 2018 – Все права защищены **25**

#### ISO 11737-1:2018(E)

анализируются для использования в решении, связанном с качеством, в анализ включаются индивидуальные результаты тестирования, такие как “нет увеличения” или “слишком большое количество для подсчета” (TNTC).

#### Анализ данных

Графическое представление данных, собранных с течением времени, может быть полезно для разграничения фактических тенденций от изменчивости выборки. Графическое представление может также указывать на то, что произошло значительное изменение микробиологической популяции, даже если значения уровня биологической нагрузки находятся в пределах заданных уровней.

Прежде чем проводить статистические вычисления по данным, полученым из определений уровня биологической нагрузки, особенно там, где записано много наблюдений, может возникнуть необходимость в управлении данными таким образом, чтобы выявить существенные особенности. Это можно сделать качественным образом, объединив измерения для формирования частотных таблиц и диаграмм. После завершения работы данные могут быть изучены на предмет тенденций.

Существует целый ряд методов определения тенденции, которые могут быть применены к уровню биологической нагрузки. Эти тенденционные методы могут быть, но не ограничиваются ими, тенденционными средними уровнями биологической нагрузки или оценками уровня биологической нагрузки, контрольными картами Шухарта (ISO 7870-2), контролем на основе диапазона (BOR) или CUSUM-тестами (ISO 7870-4). Каждый из этих различных методов может быть использован для установления возможного отклонения от обычного случайного разброса результатов и выделения отклонений.

В некоторых случаях может оказаться целесообразным использование более одного из этих методов для определения того, следует ли предпринимать какие-либо действия на основе имеющегося набора данных или требуются дополнительные данные.

#### Статистические методы

Стандарт ISO 13485 требует планирования и внедрения соответствующих методов измерения и анализа, включая выбор подходящих статистических методов. Изучение данных, полученных в результате определения уровня биологической нагрузки для широкого спектра изделий, иллюстрирует изменчивость таких данных. Определения из группы будут варьироваться в пределах группы изделий, и, следовательно, анализ данных обычно использует соответствующие средства. Очевидно, что эти средние значения могут принимать высокие, промежуточные или низкие значения, а средние значения будут меняться с течением времени. Кроме того, типы микроорганизмов, входящих в состав биологической нагрузки, также могут варьироваться.

Обычно наблюдаемая характеристика частотных распределений данных, полученных из определений биологической нагрузки, заключается в том, что распределения являются искаженными и могут демонстрировать значение остатка. Для низких или промежуточных данных модальное значение равно нулю. В этих условиях уровень биологической нагрузки, как правило, низок, но иногда могут быть и высокие значения, даже несмотря на эффективное применение контрольных мер.

### Содержание метода определения биологической нагрузки

#### Изменения в изделии и/или производственном процессе

Изменения в изделии и/или производственном процессе также должны быть пересмотрены на предмет возможного влияния на эффективность метода определения этого уровня . Результаты проверки должны быть зафиксированы (см. [4.1.2](#_bookmark19)). В некоторых случаях может возникнуть необходимость в изменении и/или переквалификации метода определения уровня биологической нагрузки.

#### Изменения в методике определения биологической нагрузки

Никаких указаний.

#### Переподготовка метода определения биологической нагрузки

Никаких указаний.

**26** © ISO 2018 – Все права защищены

**ISO 11737-1:2018(E)**

## Приложение В

(справочное)

## Руководство по методам определения уровня биологической нагрузки

### Общие положения

* + 1. Определение уровня биологической нагрузки может быть использовано в самых разных ситуациях. Лицо, ответственное за проведение процесса таких определений, должно принимать во внимание, в какой степени требуется разработка и валидация метода. Кроме того, следует учитывать конкретные обстоятельства, при которых производятся процессы определения, например, частоту отбора проб, используемый метод, характер питательных сред и соответствующие условия инкубации.
		2. Последовательность ключевых этапов процесса определения уровня биологической нагрузки проиллюстрирована на [рисунке В. 1](#_bookmark71). Лицо, ответственное за проведение процесса таких определений, должно использовать знания о сырье, компонентах, производственной среде, производственных процессах и характере изделия для выбора соответствующих методов для различных этапов. Для правильной разработки и валидации метода возможно, что первоначально потребуется использовать комбинацию различных методов, чтобы установить метод(ы), наиболее подходящий для стандартного использования.



**Рисунок B. 1** **— Последовательность ключевых этапов процесса определения уровня биологической нагрузки**

### Методы, в которых используется удаление микроорганизмов элюированием

#### Общие положения

* + - 1. Несколько методов, описанных в настоящем приложении, могут быть объединены для увеличения числа обнаруженных микроорганизмов и уменьшения изменчивости.

© ISO 2018 – Все права защищены **27**

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + - 1. Степень адгезии микроорганизмов к поверхностям зависит от природы поверхности, включенных микроорганизмов и других присутствующих материалов (например, смазочных материалов). Происхождение контаминации также будет влиять на степень адгезии. Чтобы удалить микроорганизмы, используемые процедуры могут состоять из промывки вместе с некоторым видом физической силы или прямого отбора проб данной поверхности. Поверхностно-активное вещество может быть использовано для повышения регенерации, но следует признать, что поверхностно-активные вещества в высоких концентрациях могут ингибировать рост микроорганизмов.
			2. Для материалов, контактирующих с нестерильными жидкостями, микроорганизмы могут возникать в виде биопленки, если не будут приняты соответствующие меры контроля уровня биологической нагрузки. Биопленка- это структура, в которой микроорганизмы инкапсулированы в матрицу, которая прочно прилегает к поверхности. Микроорганизмы в биопленках могут проявлять повышенную устойчивость к процессам стерилизации. Биопленки могут появляться и быстро развиваться в большей степени на медицинских изделиях, содержащих ткани, или на используемых устройствах. В таких случаях следует учитывать потенциал образования биопленки и не следует предполагать, что методы обработки, описанные в [В. 2.2](#_bookmark72), будут пригодны для полного освобождения микроорганизмов от биопленки. Указание на наличие биопленки может быть получено во время валидации метода удаления, если при повторном восстановлении регистрируется повторное высокое количество микробов. Высокий уровень эндотоксина также может быть признаком присутствия биопленки.
			3. Любая обработка, используемая при определении уровня биологической нагрузки, должна быть воспроизводимой и избегать условий, которые могут повлиять на жизнеспособность микроорганизмов, таких как чрезмерная кавитация, поперечные силы, повышение температуры или осмотический шок.
			4. Некоторые методы лечения легче контролировать, чем другие. Переменные и способы их контроля должны учитываться при выборе обработки и разработке подходящих условий обработки. Например, для данной обработки может быть увеличено время или характер механического перемешивания может быть изменено, чтобы увеличить удаление микроорганизмов.
			5. Некоторые методы обработки могут дезагрегировать исследуемое изделие(например, дезинтеграция, обработка в стоматере и вихревая обработка). Наличие дезагрегированного материала может затруднить подсчет микроорганизмов. Может потребоваться дополнительная обработка, например, для отделения дезагрегированного материала от элюента. Следует проследить за тем, чтобы полученные подсчеты были репрезентативными. Некоторые виды микроорганизмов более склонны к агрегации/реакгрегации, чем другие, основанные главным образом на их относительной гидрофобности.
			6. Необходимо приложить все усилия для того, чтобы как можно быстрее передать изделия для испытаний в лабораторию. Если задержка в передаче неизбежна, то условия, при которых хранятся изделия, должны быть выбраны таким образом, чтобы свести к минимуму изменения в микробной популяции. Следует указать максимальное время хранения. Высыхание может быть причиной значительного уменьшения численности микроорганизмов и должно учитываться при выборе условий хранения и сроков хранения.

#### Методы удаления

##### Обработка в стоматере

* + - * 1. Испытуемое изделие и известный объем элюента помещают в стерильный пакет.

Возвратно-поступательные лопасти воздействуют на пакет, выталкивая элюент через изделие и вокруг него.

* + - * 1. Время обработки должно быть определено.
				2. Этот метод особенно подходит для мягких, волокнистых и/или абсорбирующих материалов, но непригоден для любых материалов, которые могли бы проколоть пакет(например, устройства, содержащие иглы или жесткие предметы).
				3. Этот метод может дать суспензию с низкой концентрацией микроорганизмов, если используется относительно большой объем элюента. Если это практически возможно, элюент следует отфильтровать.

**28** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

##### Ультразвуковое исследование

* + - * 1. Испытуемое изделие погружают в известный объем элюента в подходящем сосуде. Либо сосуд и его содержимое обрабатывают в ультразвуковой ванне, либо ультразвуковой зонд погружают в содержащийся в нем элюент. Микроорганизмы также могут быть инактивированы ультразвуком, особенно с большей передачей энергии, и инактивация более вероятна при использовании зонда, чем в ультразвуковой ванне. Метод ультразвукового исследования должен оцениваться в соответствии с [В. 9](#_bookmark81).
				2. Следует определить номинальную частоту ультразвукового воздействия и продолжительность обработки. Кроме того, должно быть определено положение(ы), в котором изделия помещаются в ультразвуковую ванну. Следует рассмотреть вопрос об ограничении количества элементов, подлежащих одновременной обработке, поскольку некоторая мощность ультразвука может быть уменьшена за счет разграничения.
				3. Этот метод особенно подходит для твердых непроницаемых изделий и изделий сложной формы. Он может быть разрушительным для некоторых медицинских изделий, особенно тех, которые содержат электронные компоненты, такие как имплантируемые генераторы импульсов.
				4. Энергия звучания и продолжительность звучания не должны вызывать разрушения и гибели

микроорганизмов или вызывать перегрев элюента.

##### Встряхивание (механическое или ручное)

* + - * 1. Испытуемое изделие погружают в известный объем элюента в подходящем сосуде и встряхивают на механическом шейкере (например, возвратно-поступательном, орбитальном или запрокидываемом действии) в течение определенного времени/числа циклов, чтобы способствовать удалению микроорганизмов. Можно использовать ручное встряхивание, но его эффективность может варьироваться в зависимости от оператора.
				2. Время и частота встряхивания должны быть определены.
				3. Стеклянные шарики определенного размера могут быть добавлены для увеличения поверхностного трения и, таким образом, эффективности восстановления уровня биологической нагрузки. Размер добавленных стеклянных шариков, а также время и частота встряхивания не должны быть такими, чтобы вызвать перегрев и/или возможное повреждение микроорганизмов.

ПРИМЕЧАНИЕ Добавление стеклянных шариков увеличит площадь поверхности, к которой могут прилипать микроорганизмы.

##### Вихревое перемешивание

* + - * 1. Испытуемое изделие погружают в известный объем элюента в закрытом контейнере, который помещают на вращающуюся площадку вихревого смесителя так, чтобы создавался вихрь. Создаваемый вихрь будет зависеть от давления, приложенного вручную. Изменения в вихре могут вызвать переменное удаление.
				2. Должен быть определен контейнер, который будет использоваться, время смешивания и скорость, с которой устанавливается смеситель.
				3. Этот метод быстр и прост в исполнении, но в основном подходит для небольших изделий в небольших контейнерах. Различия в удалении должны быть оценены у разных людей, работающих с вихревым смесителем.

##### Смывание

* + - * 1. Элюент пропускается через внутренний просвет испытуемого изделия. Поток жидкости может быть вызван гравитацией или перекачкой. В качестве альтернативы изделие может быть заполнено элюентом, зажато и перемешено.

© ISO 2018 – Все права защищены **29**

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + - * 1. Следует определить время контакта устройства с элюентом, скорость промывки и объем жидкости.
				2. Конфигурация устройства и размеры просвета могут ограничивать физические усилия, необходимые для полного удаления микроорганизмов с внутренних поверхностей.

##### Смешивание (дезинтеграция)

* + - * 1. Испытуемое изделие погружают в известный объем элюента в подходящем сосуде. Это изделие

смешивают или нарезают в течение определенного времени.

* + - * 1. Указанное время зависит от элемента и смесителя, но не должно быть продлено, например

вызвав перегрев элюента и возможное повреждение микроорганизмов.

* + - * 1. Этот метод обеспечивает способ разделения изделия на достаточно мелкие части, чтобы микроорганизмы могли быть пересчитаны методом нанесения покрытия.

##### Тампонирование

* + - * 1. Тампоны состоят из абсорбирующего материала, который обычно крепится на форме в виде палочки или

рукоятки. Материал для отбора проб может быть растворимым или нерастворимым.

* + - * 1. Обычный метод использования заключается в том, чтобы смочить тампон элюентом и протереть заранее определенную площадь поверхности изделия. Эффективность восстановления уровня биологической нагрузки в некоторых случаях может быть повышена путем предварительного увлажнения поверхности, а затем протирания ее сухим тампоном. Тампон переносят в разбавитель и перемешивают для удаления микроорганизмов из тампона. В качестве альтернативы, в случае растворимых тампонов, тампон растворяют в разбавителе.
				2. Тампоны- это полезный метод отбора проб неправильной формы или относительно труднодоступных участков. Они также полезны при отборе проб на большой площади.
				3. Этот метод особенно подвержен ошибкам из-за различий в способе манипулирования тампоном. Кроме того, маловероятно, что все микроорганизмы на поверхности будут собраны тампоном. Некоторые из собранных микроорганизмов могут попасть в матрицу самого тампона. Из-за этих проблем восстановление с помощью этого метода, как правило, является низким.
				4. В тампоне не должно быть микробицидных или микробиостатических агентов.

#### Элюенты, разбавители и транспортные среды

* + - 1. Во время определения уровня биологической нагрузки элюенты могут быть использованы для удаления микроорганизмов из изделия. Транспортные среды могут быть использованы для переноса удаленных микроорганизмов для подсчета, а разбавители- для получения суспензий, содержащих микроорганизмы в учтенном количестве.
			2. Характер элюентов и разбавителей может оказывать заметное влияние на общую эффективность используемого метода. При выборе разбавителя или элюента следует учитывать его состав (например, компоненты и их концентрации, осмолярность и рН). В идеале состав должен быть таким, чтобы не происходило пролиферации или инактивации микроорганизмов; однако это может оказаться невозможным установить для всех потенциальных контаминантов.
			3. Когда жидкость используется для удаления микроорганизмов с твердых поверхностей, можно рассмотреть включение мягкого поверхностно-активного вещества, см. [Таблицу В1](#_bookmark73).

**30** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + - 1. Обычно используемые элюенты и разбавители включают элюенты, приведенные в [таблице В. 1](#_bookmark73).

**Таблица B. 1 — Примеры** **элюентов и разбавителей**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Раствор** | **Концентрация в воде** | **Приложения** |
| Буферизованный раствор хлорида натрия-пептона | 0,067 М фосфат 0,43 % хлорид натрия0,1 % пептон | Общие положения |
| Калгон Рингер | 1/4 прочность | Растворение альгинатных тампонов кальция |
| Пептонная вода | 0,1 % до 1,0 % | Общие положения |
| Фосфатный буферный физиологический раствор | 0,02 М фосфата0,9 % хлорид натрия | Общие положения |
| Рингер | 1/4 прочность | Общие положения |
| Хлорид натрия | от 0,25 % до 0,9 % | Общие положения |
| Тиосульфатный Рингер | 1/4 прочность | Нейтрализация остаточного хлора |
| Вода | N/A | Разбавление водных проб. Приготовление изотонических растворов растворимых веществ перед подсчетом |
| ПРИМЕЧАНИЕ Этот список не является исчерпывающим. Поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 80, может быть добавлено к элюентам и разбавителям. Обычно используется концентрация от 0,1% до 1%, в зависимости от конкретного применения. Подходящая концентрация, которая будет использоваться в любой конкретной ситуации, нуждается в тщательном выборе, поскольку может произойти вспенивание. |

### Методы, при которых удаление микроорганизмов элюированием не используется

#### Контактное покрытие

* + - 1. Контактные пластины или предметные стекла- это средства, с помощью которых затвердевшая культуральная среда может быть нанесена на поверхность с намерением, чтобы жизнеспособные микроорганизмы прилипли к поверхности среды. Затем пластину или предметное стекло можно инкубировать для получения колоний, которые перечисляются.
			2. Преимущество таких систем в том, что они просты в использовании. Результаты непосредственно связаны с областью контакта с затвердевшей питательной средой.
			3. Потенциальными недостатками являются естественное скопление клеток на поверхности, распространение колоний на границе агара, высыхание агара и возможность анаэробного расположения.
			4. Этот метод следует использовать только тогда, когда другие методы неприменимы, поскольку эффективность, как правило, низкая. Контактные пластины и предметные стекла, как правило, полезны только на плоских или, по крайней мере, стандартных поверхностях.

#### Наложение агара

* + - 1. Наложение агара включает покрытие поверхности изделия расплавленной агаровой средой и позволяет ему затвердеть с последующей инкубацией для получения видимых колоний. Этот метод обычно не используется, но может быть применим, когда уровень биологической нагрузки низок и конфигурация изделия подходит.
			2. Потенциальными недостатками являются естественное скопление клеток на поверхности, распространение колоний на границе агара, высыхание агара и возможность анаэробного расположения. Кроме того, некоторые микроорганизмы не обязательно сохранятся в жизнеспособном состоянии после наложения при неблагоприятной температуре, что может привести к ложноотрицательным результатам или помешать правильной оценке.

© ISO 2018 – Все права защищены **31**

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + 1. **Метод с наиболее вероятным числом (MPN)**
			1. Метод MPN- это хорошо зарекомендовавший себя и полностью документированный метод оценки количества жизнеспособных микроорганизмов в изделии, в котором микроорганизмы распределены случайным образом. Этот метод особенно подходит для изделия, имеющего уровень биологической нагрузки с низким средним числом.
			2. Метод заключается в отборе реплицированных образцов изделия (по объему или весу), содержащих в среднем одинаковое количество жизнеспособных микроорганизмов в каждом образце/подвыборке (отсюда требование рандомности распределения), и оценке каждого образца индивидуально на наличие жизнеспособных микроорганизмов путем переноса в жидкие питательные среды и инкубации. Как правило, подходят те же питательные среды и условия, что и в стандарте ISO 11737-2, в течение семи дней. Ряд разведений может быть инокулирован в питательную среду таким образом, чтобы часть инокулированной среды не производила видимого роста при последующей инкубации. По частоте проявления положительных тестов в наборе повторений оценивается количество жизнеспособных микроорганизмов, присутствующих в образце или объемном изделии, из которого был взят образец; 95% удовлетворительные пределы оценки относительно широки. Оценка и ее удовлетворительные пределы получены из опубликованных таблиц MPN[[26](#_bookmark103)], которые были разработаны в предположении, что число жизнеспособных микроорганизмов, присутствующих в реплицированных образцах, распределено вокруг среднего числа в соответствии с распределением Пуассона. Приложение 2 FDA BAM[[27](#_bookmark104)] включает электронную таблицу для расчета 95% - ных удовлетворительных уровней MPN.
			3. Ключевым требованием для применения метода MPN является рандомное распределение микробной популяции по всему исследуемому изделию. Соответственно, метод MPN может иметь ценность для определения уровня биологической нагрузки для жидких медицинских изделий, вязких жидкостей, порошков или в ситуациях, когда уровень биологической нагрузки оценивается в жидкости, используемой в качестве элюента для одного изделия.
			4. Методы MPN просты в исполнении, а статистическая основа метода делает его более подходящим для общей оценки, а не для точных определений. Расчет МПН выражается по [формуле (В. 1)](#_bookmark75):

MPN = Ln1 / SIP (В. 1)

где Ln-тестируемое число/число, которое негативно сказывается на увеличении.

* + - 1. Результаты MPN на изделие могут быть приравнены к результатам КОЕ на изделие для

перечислений и расчетов биологической нагрузки.

* + - 1. Если присутствуют микробицидные или микробиостатические вещества, то суждения, изложенные в [В. 8](#_bookmark77)

будут применяться.

### Перенос на питательную среду

#### Общие положения

* + - 1. Обработка обычно производит суспензию микроорганизмов. Подсчет жизнеспособных микроорганизмов в суспензии можно провести с помощью одного из методов, описанных ниже.
			2. Перед переносом в питательную среду может потребоваться дополнительная обработка, чтобы нарушить агрегатное состояние микроорганизмов и тем самым уменьшить недоучет. В некоторых случаях метод, используемый для удаления микроорганизмов из исследуемого объекта, также может нарушить такие агрегаты.
			3. Наличие микробицидных или микробиостатических веществ будет влиять на выбор метода культивирования. Если в элюенте присутствуют микробицидные или микробиостатические вещества, их можно уменьшить до неэффективной концентрации путем разбавления, удалить фильтрацией или химически инактивировать.

**32** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + 1. **Мембранная фильтрация**
			1. Фильтрация элюента с последующей инкубацией фильтра на соответствующей питательной среде для получения видимых колоний является эффективным средством перечисления жизнеспособных микроорганизмов. Фильтр с соответствующим номинальным размером пор не более 0,45 мкм обычно достаточен для улавливания микроорганизмов; однако следует рассмотреть возможность использования меньшего размера пор, если ожидается, что микроорганизмы, присутствующие на/в изделии, гарантируют это.
			2. Обычно требуется источник вакуума или, в некоторых случаях, источник давления. Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать чрезмерного противодавления, которое может привести к искажению или повреждению мембранного фильтра.
			3. Мембранная фильтрация элюентов, содержащих твердые частицы, такие как остатки волокнистых изделий, может быть затруднена, так как твердые частицы могут блокировать фильтр.
			4. Для инкубации мембранный фильтр может быть помещен либо на поверхность агара, либо на абсорбирующую прокладку, насыщенную жидкой питательной средой. Колонии, образующиеся на поверхности мембранного фильтра, подсчитывают и выделяют для микробиологической характеристики.
			5. Мембранная фильтрация особенно полезна для суспензий с низкими концентрациями

микроорганизмов.

* + - 1. Фильтрация также полезна, когда жидкий субстрат подвергается сомнению в содержании микробицидных или микробиостатических веществ, так как микроорганизмы удаляются из элюента и могут быть промыты на мембранном фильтре перед инкубацией. Некоторые типы мембран могут поглощать или выделять вещества, которые могут ингибировать рост микроорганизмов, поэтому важно использовать только мембранные фильтры, пригодные для подсчета микроорганизмов. Мембранный фильтр и элюент должны быть совместимы.

#### Заливка покрытия

* + - 1. При использовании метода заливочных пластин отдельные аликвоты суспензии смешивают с расплавленной агаровой средой при температуре приблизительно 45 °С; затем смеси дают затвердеть в чашке Петри. Пластинки инкубируют и подсчитывают колонии.
			2. Заливка покрытия не отделяет микроорганизмы от элюента. Если микробицидные или

микробиостатические вещества присутствуют, будут применяться суждения, изложенные в [В. 8](#_bookmark77).

* + - 1. Количество элюента, которое может быть вылито, ограничено. Поэтому этот метод может не иметь желаемой чувствительности для суспензий с низкими концентрациями микроорганизмов.
			2. Желательно поддерживать температуру агара как можно ниже, чтобы избежать повреждения микроорганизмов, поскольку даже температура в 45 °C может инактивировать некоторые микроорганизмы окружающей среды. Таким образом, заливочное покрытие имеет ограничения по типам микроорганизмов, которые могут быть обнаружены, хотя модификации с использованием карбоксиметилцеллюлозы в качестве регулятора могут быть возможны в специализированных случаях.

#### Распределение покрытия

* + - 1. При использовании метода распределения покрытия аликвота суспензии наносится на поверхность срединной культуры

с помощью распределяющего устройства.

* + - 1. Аликвота суспензии, которая была распределена по поверхности среды, должна быть поглощена так, чтобы могли развиться отдельные колонии; потребность в поглощении определяет объем аликвоты, который может быть обработан с помощью одной пластины.

© ISO 2018 – Все права защищены **33**

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + - 1. Если присутствуют микробицидные или микробиостатические вещества, то суждения, изложенные в [В. 8](#_bookmark77)

будут применяться.

* + - 1. Количество элюента, которое может быть нанесено на покрытие, ограничено. Поэтому этот метод может не иметь желаемой чувствительности для суспензий с низкими концентрациями микроорганизмов.

#### Спиральное покрытие

* + - 1. В технике спирального нанесения покрытия используется автоматизированное оборудование, которое размещает аликвоту суспензии на поверхность твердой среды. Суспензия распространяется с уменьшающейся скоростью по спиральной дорожке от центра культуральной пластины к периферии. После соответствующей инкубации подсчет жизнеспособных микроорганизмов в исходной суспензии устанавливается с использованием определенной счетной сетки и метода подсчета, когда основой для расчетов является общее количество пластин или секторов.
			2. Было показано, что метод спирального покрытия дает воспроизводимые результаты, которые очень хорошо коррелируют с теми, которые используются при использовании обычных методов последовательного разбавления и поверхностного растекания. Благодаря конструкции аппарата и использованию капиллярных трубок и небольших объемов, спиральное покрытие в первую очередь поддается инокуляции суспензиями, которые хорошо распределены, свободны от агрегатов материала и содержат высокую концентрацию микроорганизмов
			3. Если присутствуют микробицидные или микробиостатические вещества, то суждения, изложенные в [В. 8](#_bookmark77)

будут применяться.

### Инкубация (питательные среды и условия инкубации)

* + 1. Примеры некоторых питательных сред и условий инкубации приведены в [таблице А. 2](#_bookmark64). Этот список не является исчерпывающим, и определение типа(ов) биологической нагрузки микроорганизмов, присутствующих на изделиях, в том числе молекулярным путем, может спровоцировать включение или исключение этих или многих других сред для микробной культуры.
		2. Следует отметить, что все неселективные, анаэробные методы культивирования могут позволить рост факультативных анаэробных микроорганизмов. Однако спектр таких микроорганизмов может значительно варьировать при различных питательных средах и условиях инкубации.

### Перечисление (подсчет колоний)

* + 1. В методике перечисления, использующей подсчет колоний, должны быть установлены процедуры для решения различных задач, таких как
1. обнаружение небольших колоний (например, с помощью стереомикроскопа),
2. подсчет и сообщение о необычных колониях (например, распределители),
3. перечисление и сообщение о переполненных пластинах [например, затемненные колонии или слишком многочисленные для произведения подсчета

(TNTC) пластин], и

1. отчетность создается, основываясь на серийном распределении.
	* 1. В методике подсчета, использующей подсчет колоний, следует учитывать количество колоний, произведенных на пластине. Это число должно быть таким, чтобы каждый жизнеспособный микроорганизм мог выражать себя как видимая колония, не подвергаясь негативному воздействию со стороны других микроорганизмов, граничащих с ними.
		2. Стандартная практика подсчета пластин обычно устанавливает нижний предел для количества колоний на пластине. Этот предел основан на наличии нескольких распределений, из которых можно произвести выборку. Необязательно применять многократные распределения для определения уровня биологической нагрузки для медицинских изделий, где уровень биологической нагрузки низок.

**34** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + 1. При подсчете пластин следует оценивать изменчивость результатов в зависимости от технического персонала. Пример ссылки на приемлемую изменчивость между техническими специалистами см. в разделе Стандартные методы подсчета гетеротрофных пластин 9215.
		2. Наличие волокон может препятствовать образованию дискретных колоний и тем самым затруднять их подсчет.
		3. Использование слоя агара, вылитого и распределенного на поверхности исследуемой пластины, может обеспечить результат исследования, который легче пересчитать после инкубации, если присутствуют распространяющиеся микроорганизмы.
		4. Для автоматизированных методов перечисления валидация системы должна выполняться в

соответствии с ISO/IEC 17025.

* + 1. Если используется несколько условий исследования (например, аэробный подсчет с одной пластины и грибковый подсчет с другой пластины), и колонии не восстанавливаются, то значения LOD являются кумулятивными. Например, если количество аэробов < 2 КОЕ и грибов < 2 КОЕ, то общее количество составляет < 4 КОЕ.

### Другие методы обнаружения микроорганизмов

Методы, отличные от подсчета колоний, могут быть использованы для определения уровня биологической нагрузки. К ним относятся измерения метаболической активности (например, импедиометрия или эпифлуоресценция). Такие методы называются “косвенными”, потому что для того, чтобы получить значение относительно количества жизнеспособных микроорганизмов, как это было определено ранее, они должны быть откалиброваны по количеству колоний. Альтернативные методы должны обладать достаточной чувствительностью для обнаружения низких уровней микроорганизмов. Обычно нижний предел обнаруженных чисел превышает 100 КОЕ.

Некоторые быстрые микробиологические методы (например, биолюминесценция, ферментативная цитометрия) могут дать подробную информацию о диапазоне и относительном количестве микроорганизмов, присутствующих в уровне биологической нагрузки, и позволяют оценить возможную изменчивость. Они также могут предоставлять информацию об уровне биологической нагрузки быстрее, чем прямое культивирование.

### Скрининг на высвобождение веществ, влияющих на определение уровня биологической нагрузки

* + 1. Скрининг направлен на изучение влияния на жизнеспособность потенциально хрупких микроорганизмов веществ, которые могут выделяться из изделия в суспендирующую жидкость. Это пример метода, который может быть использован для оценки метода в соответствии с пунктом [6.1.2](#_bookmark39).
		2. Изделия отбираются, и каждый из них должен быть подвергнут методике удаления микроорганизмов, которая будет использоваться регулярно. Если метод удаления использует элюент, то может применяться [B. 8.3](#_bookmark78), тогда как, если изделие вводится непосредственно в среду, [B. 8.4](#_bookmark79) может быть более подходящим.
		3. Элюент не должен подавлять рост микроорганизмов, удаленных из изделия.
		4. Если изделие должено быть введено непосредственно в питательную среду (например, как при оценке MPN ; см. [В. 3.3](#_bookmark74)), можно использовать метод пригодности, описанный в фармакопеях. В этом исследовании изделие вводят в среду вместе с небольшим количеством микроорганизмов и инкубируют в тех же условиях, что и для стандартного определения уровня биологической нагрузки. Количество используемых микроорганизмов должно быть примерно от 50 до 100. См. [В. 8.5](#_bookmark80) для оценки результатов. Через определенный период среда исследуется на видимый рост.

Если медицинское изделие содержит антимикробное вещество, которое может медленно высвобождаться в среду, то в конце инкубационного периода целесообразно подвергнуть испытанию сочетания промежуточной продукции с низким количеством микроорганизмов.

© ISO 2018 – Все права защищены **35**

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + 1. Если количество инокулированных и выделенных микроорганизмов существенно различаются или рост микроорганизмов в исследовании на пригодность не наблюдается, методику определения уровня биологической нагрузки следует пересмотреть. Может потребоваться введение стадии разбавления, нейтрализации или фильтрации для уменьшения, инактивации или удаления ингибирующего вещества(веществ).

Если необходимо оценить воздействие элюента, известное количество микроорганизмов может быть инокулировано как в элюент, так и в контрольный раствор за время, приближенное к тому, которое предлагается для стандартного определения уровня биологической нагрузки. Выделенные микроорганизмы из элюента подсчитывают в конце этой обработки и сравнивают с подсчетами из контрольного раствора.

### Скрининг на неблагоприятные последствия физической нагрузки

Физические силы могут быть использованы для удаления микроорганизмов из изделия(см. [В. 2.2](#_bookmark72)). Следует принимать во внимание влияние этих сил на определение уровня биологической нагрузки. Если необходимо оценить воздействие физических сил, то известные низкие числа (не более 100 КОЕ) должны подвергаться воздействию физических сил, которые будут использоваться при отсутствии устройства. Перечисление микроорганизмов дает меру воздействия физических сил.

**36** © ISO 2018 – Все права защищены

**ISO 11737-1:2018(E)**

## Приложение С

(справочное)

## Валидация эффективности восстановления уровня биологической нагрузки

### Общие положения

#### Перед валидацией

Перед началом валидации метод удаления должен быть обоснован и определен для каждого изделия, его частей или группы изделий. Документальное обоснование должно быть включено для изделия, размера выборки, выбора метода восстановления и т. д.

#### Классификация изделий с целью повышения эффективности рекуперации уровня биологической нагрузки

Изделия или их аналогичные части могут быть классифицированы вместе как группа изделий и как репрезентативное изделие, выбранное для проверки эффективности восстановления уровня биологической нагрузки. Критерии оценки для добавления могут включать аналогичные типы сырья, конструкцию и размер, производственные процессы, производственную среду, производственный персонал и местоположение производства. Результаты проверки эффективности восстановления уровня биологической нагрузки затем могут быть применены ко всем изделиям группы для дальнейшего исследования.

#### Размер выборки

* + - 1. Следует выбрать количество изделий или их частей, для которых должна быть определена эффективность выявления уровня биологической нагрузки.
			2. Общие подходы заключаются в использовании от трех до десяти изделий для валидационного исследования данного восстановления. Размер выборки должен основываться в первую очередь на цели, для которой проводится исследование (например, в поддержку обоснования дозы радиационной стерилизации или чрезмерного цикла стерилизации). При рассмотрении результатов эффективности извлечения уровня биологической нагрузки анализ согласованности результатов или их отсутствия может указывать на необходимость применения другого метода экстракции. Кроме того, больший размер выборки может обеспечить более точное определение эффективности восстановления уровня биологической нагрузки.

#### Руководство по выбору метода к повышению эффективности рекуперации уровня биологической нагрузки

* + - 1. Эффективность восстановления уровня биологической нагрузки выполняется для установления поправочного коэффициента уровня биологической нагрузки, который может быть применен к данным уровня биологической нагрузки для учета микроорганизмов, оставшихся на изделии после метода удаления и/или не обнаруженных используемыми условиями культивирования. Данные уровня биологической нагрузки, которые были скорректированы путем включения поправочного коэффициента уровня биологической нагрузки, понимаются как более точно представляющие истинное количество уровня биологической нагрузки; это называется оценкой уровня биологической нагрузки. Исследование эффективности восстановления уровня биологической нагрузки также может быть использовано для сравнения методов тестирования уровня биологической нагрузки.
			2. Основным определяющим фактором при выборе метода к эффективности восстановления уровня биологической нагрузки(т. е. повторяющегося восстановления по сравнению с инокулированным изделием) является естественный уровень биологической нагрузки изделия. Как правило, метод повторного восстановления лучше всего подходит для изделий с более высоким уровнем биологической нагрузки, а метод инокулированного изделия лучше всего подходит для изделий с более низким уровнем биологической нагрузки. Результаты эффективности извлечения уровня биологической нагрузки и соответствующий поправочный коэффициент уровня биологической нагрузки могут отличаться в зависимости от параметров экстракции уровня биологической нагрузки(например, количество и тип экстракций для повторного извлечения или использование инокулированного изделия по сравнению с повторным извлечением). Поэтому важно рассмотреть причину сбора данных по уровню биологической нагрузкии с целью определения эффективности восстановления уровня биологической нагрузки.

© ISO 2018 – Все права защищены **37**

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + - 1. [В таблице С. 1](#_bookmark85) обобщены типичные характеристики изделия и метода, которые следует учитывать при выборе соответствующего метода к эффективности восстановления уровня биологической нагрузки.

##### ТаблицаС. 1 — Общие суждения по выбору метода по повышению эффективности рекуперации уровня биологической нагрузки

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Методы восстановления** |
| **Повторяющееся восстановление** | **Инокулированное изделие** |
| Принцип | Повторное применение указанной методики на отдельном образце. | Инокуляция изделия с заданным уровнем *спор Бацилл* в суспензии. Другие бактерии также могут быть подходящими, в зависимости от множества факторов. |
| Характеристики изделия | Изделия с умеренным или высоким содержанием (например, от 100 КОЕ до 1 000 кое) или высоким содержанием (например, > 1 000 КОЕ) биологической нагрузки.Обычно включает в себя следующие типы изделий:* изделия с несколькими материалами или

поверхностями;* изделия со склеенными или ткаными

матрицами (например, ткани, рулонный материал, пенопласт);* сборные многокомпонентные изделия

совмещенные для использования;* изделия с клеящим веществом/клеем;
* устройства животного происхождения, особенно когда

их получают из материалов скотобойни. | Изделия с низким (например, < 100 КОЕ) или очень низким (например, < 10 КОЕ) уровнем биологической нагрузки.Обычно включает в себя следующие типы изделий:* изделия, которые растворяются или распадаются

легко (например, растворимые материалы);* простые пластиковые устройства (например, литье под давлением с минимальным обращением);
* изделия с очень маленьким количеством компонентов;
* изделия с антимикробными свойствами;
* изделия, которые очищаются.
 |
| Отношение к фактическому уровню биологической нагрузки | Представитель свойств и типовестественного уровня биологической нагрузки. | Менее репрезентативные свойства и типыестественного уровня биологической нагрузки.Споры часто легче удалить, чем многие другие бактерии, особенно когда они осаждаются вручную, а не образуют споры в блоке. |
| Соответствиерезультатов | Менее последовательные результаты ожидаются между реплицируемыми образцами из-за переменного естественного уровня биологической нагрузки. | Более соответствующие результаты ожидаются междуреплицируемыми образцами. |
| Приблизительноевремя испытания | от 3 дней до 7 дней (в зависимости от естественногоуровня биологической нагрузки. | от 2 до 5 дней (в зависимости от используемого микроорганизма). |
| Сложность исследования | Может быть более трудоемким. | Может быть менее трудоемким. |
| Сложности с методом | Стабильность природного уровня биологической нагрузки, противоречивый/переменный уровень биологической нагрузки. | Образование комков при сушке, внедрение,адгезия или неадгезия суспензии. |

* + - 1. Комплексные изделия с различными типами компонентов (например, наборы, порошки) могут потребовать более чем один тип определения эффективности восстановления уровня биологической нагрузки, если изделие исследуется в отдельных контейнерах и/или различные части исследуются с использованием различных методов. Это может потребовать применения более чем одного поправочного коэффициента уровня биологической нагрузки для изделий, испытанных различными методами.
			2. Если уровень биологической нагрузки низок и требуется больший размер выборки исследуемых изделий, то несколько изделий могут быть протестированы вместе как объединенная выборка. В этой ситуации распределение уровня биологической нагрузки по отдельным изделиям не наблюдается. Если изделия предназначены для регулярного объединения при исследовании, то определение эффективности восстановления уровня биологической нагрузки должно выполняться таким же образом. Например, если пять изделий будут объединены во время стандартного исследования, то определение эффективности восстановления уровня биологической нагрузки должно быть выполнено с пятью объединенными изделиями.

Эффективность восстановления уровня биологической нагрузки результаты исследования объединенных изделий могут быть уникальными для количества объединенных изделий. Если количество объединенных изделий изменится, то следует рассмотреть новую оценку эффективности восстановления уровня биологической нагрузки.

**38** © ISO 2018 – Все права защищены

**ISO 11737-1:2018(E)**

### Валидация с использованием повторяющегося восстановления

ПРИМЕЧАНИЕ Данный метод использует уровень биологической нагрузки, как это происходит естественным образом на изделии для процесса валидации. Иногда его называют “исчерпывающим восстановлением”.

#### Общие положения

* + - 1. Основной принцип этого подхода заключается в том, что метод определения уровня биологической нагрузки следует повторять до тех пор, пока не будет наблюдаться значительное снижение количества выделенных микроорганизмов. После каждого повторения элюент полностью извлекается из изделия или его части и пересчитывается. Сравниваются результаты, полученные в результате последовательных восстановлений. Однако следует отметить, что этот метод не обязательно точен. Точное соотношение между количеством выделенных микроорганизмов и фактическим количеством на изделии не всегда может быть продемонстрировано.

Точное количество повторений будет зависеть от ряда факторов, включая природу изделия, микроорганизмы, входящие в уровень биологической нагрузки, и начальный уровень контаминации. Для определения количества повторений можно использовать предварительные эксперименты или опыт исследования аналогичных изделий.

* + - 1. Количество колоний, подсчитанных после первоначального применения метода удаления, выражается как доля от общего числа колоний от всех повторов (т. е. Эффективность восстановления уровня биологической нагрузки).
			2. Использование количества аэробов для повторного восстановления является и остается производственным стандартом. Количество аэробов обычно составляет большинство микроорганизмов на медицинском изделии, поэтому оно является достоверным представлением восстановительных свойств для других типов подсчетов. Повторяющееся испытание по восстановлению измеряет эффективность метода исследования для удаления микроорганизмов на основе того, как они прилипают к изделию, поэтому эта динамика обычно применима ко всем типам микроорганизмов.

#### Примеры для иллюстрации расчета поправочного коэффициента уровня биологической нагрузки

* + - 1. В этом примере набор данных для валидации с помощью повторной обработки показан в [таблице С. 2.](#_bookmark86) Данные в этом примере относятся к десяти реплицированным медицинским изделиям и включают пять процедур в повторяющиеся исследования по восстановлению.
			2. Из данных, приведенных в [таблице С. 2](#_bookmark86), можно рассчитать удаленные пропорции, как показано в [таблице С. 3.](#_bookmark87)

© ISO 2018 – Все права защищены **39**

#### ISO 11737-1:2018(E)

##### Таблица С. 2 — Пример повторяющихся данных по восстановлению

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Наименование изделия** | **Обработка/экстракция** (КОЕ) | **Всего 5 процедур** (КОЕ) | **1-е удаление обработки** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
| 1 | 450 | 200 | 20 | 10 | < 5 | 685 | 65,7 % |
| 2 | 200 | 120 | 200 | 130 | 20 | 670 | 29,9 % |
| 3 | 90 | 130 | 80 | 20 | 10 | 330 | 27,3 % |
| 4 | 1 200 | 550 | 40 | 90 | 60 | 1 940 | 61,9 % |
| 5 | 450 | 330 | 20 | 20 | 10 | 830 | 54,2 % |
| 6 | 200 | 285 | 190 | < 5 | 20 | 700 | 28,6 % |
| 7 | 930 | 650 | 650 | 40 | 70 | 2 340 | 39,7 % |
| 8 | 1 350 | 220 | 280 | 60 | 30 | 1940 | 69,6 % |
| 9 | 120 | 40 | 50 | < 5 | 5 | 220 | 54,5 % |
| 10 | 480 | 150 | 240 | 60 | 20 | 950 | 50,5 % |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Среднее восстановление при первойобработке | 48,2 % |  | CF = 2,07 = 2,1 |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| Наихудшее значение восстановления | 27,3 % |  | CF = 3,66 = 3,7 |  |
| ПРИМЕЧАНИЕ. Подсчеты, приведенные в колонках обработки с 1 по 5, были скорректированы с использованием коэффициента разделения. Также допустимо использовать нескорректированные отсчеты для расчета эффективности восстановления, и в этом случае нулевой отсчет будет приемлемым. |

**Таблица С. 3 — Пример** **повторяющихся данных по восстановлению**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование изделия | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Номер, восстановленный первойобработке | 450 | 200 | 90 | 1 200 | 450 | 200 | 930 | 1350 | 120 | 480 |
| Общее количество восстановленных | 685 | 670 | 330 | 1 940 | 830 | 700 | 2 340 | 1 940 | 220 | 950 |
| Восстановление при первой обработке | 65,7 % | 29,9 % | 27,3 % | 61,9 % | 54,2 % | 28,6 % | 39,7 % | 69,6 % | 54,5 % | 50,5 % |
| Среднее восстановление при первойобработке | 48,2 % | Поправочный коэффициент (CF) = 2,07 = 2,1 |
| Наихудшее значение восстановления | 27,3 % | Поправочный коэффициент (CF) = 3,66 = 3,7 |

* + - 1. Используя среднее восстановление при первой обработке и соответствующее округление, поправочный коэффициент уровня биологической нагрузки для эффективности восстановления уровня биологической нагрузки будет выглядеть так, как показано [формулой (С. 1)](#_bookmark89):

100 = 2,07 = 2,1

48,2

(С. 1)

Для некоторых приложений может быть целесообразно использовать наименьшее значение процента восстановления, чтобы отразить наихудший вариант. Это решение может зависеть от цели, для которой будут использоваться оценки уровня биологической нагрузки. Для данных, представленных в [таблице С. 2](#_bookmark86), наихудший поправочный коэффициент уровня биологической нагрузки, включая соответствующее округление, будет соответствовать [формуле (С. 2):](#_bookmark90)

100 = 3,66 = 3,7

27,3

(С. 2)

**40** © ISO 2018 – Все права защищены

**ISO 11737-1:2018(E)**

### Метод инокуляции изделия

#### Валидация с использованием инокулированных изделий

* + - 1. Искусственный уровня биологической нагрузки может быть создан путем инокуляции известного количества выбранного микроорганизма на изделие, чтобы установить эффективность восстановления уровня биологической нагрузки. Микроорганизмы могут быть вегетативными клетками, но наиболее распространенный метод использует аэробные бактериальные споры. Использование растительных микроорганизмов на практике затруднено, так как при сушке может произойти потеря их жизнеспособности.

Микробная инокуляция имеет ограничения, такие как внедрение, адгезия или отсутствие адгезии суспензии, а также слипание и изменение уровня инокулята. Эти ограничения следует учитывать при инокуляции изделий.

* + - 1. Следует приготовить суспензию микроорганизмов, которыми должен быть инокулировано изделие, и определить количество жизнеспособных микроорганизмов.
			2. Для установления соответствующего разведения могут потребоваться предварительные эксперименты. Обычно целесообразно наносить на изделие известный уровень жизнеспособных микроорганизмов, что приведет к счетному диапазону на этапе подсчета пластин.
			3. Следует выбрать ряд изделий или их частей, для которых должна быть определена эффективность извлечения уровня биологической нагрузки. Вопрос о необходимости стерильного изделия следует рассматривать в каждом конкретном случае. Каждое изделие инокулируют объемом суспензии микроорганизмов и, если это подходит для конкретного изделия, дают высохнуть в условиях ламинарного воздушного потока. Жизнеспособное количество инокулята определяется во время прививки.

Суспензия должна распределяться по изделию таким образом, чтобы в нее входила та часть, с которой труднее всего удалить естественную контаминацию. Различные типы материалов изделия также должны быть рассмотрены для инокуляции.

Инокуляция изделий из абсорбирующих материалов может быть осуществлена путем погружения в суспензию выбранного микроорганизма. Этот метод позволяет получить равномерное распределение микроорганизмов по изделию.

* + - 1. Определенный метод определения уровня биологической нагрузки используется для оценки количества инокулированных

микроорганизмов, которые удаляются из изделия.

* + - 1. Количество удаляемых микроорганизмов выражается в долях от количества инокулированных на изделие. Эта часть может быть рассчитана для каждого изделия и использована для установления эффективности извлечения уровня биологической нагрузки.

#### Пример для иллюстрации расчета поправочного коэффициента уровня биологической нагрузки с использованием инокуляции изделия

* + - 1. В этом примере набор данных для валидации методом инокулированного восстановления показан в [таблице С. 4.](#_bookmark91) Эти данные относятся к трем реплицируемым частям изделия.
			2. Для валидации был выбран метод инокуляции изделия, поскольку предварительные эксперименты показали, что уровня биологической нагрузки был очень низким.
			3. Подготовили водную суспензию *Bacillus atrophaeus* (ранее *Bacillus subtilis* var *niger*) и определяли жизнеспособность суспензии.

© ISO 2018 – Все права защищены **41**

#### ISO 11737-1:2018(E)

* + - 1. Разведение суспензии подготовили таким образом, чтобы 0,1 мл аликвоты содержали в среднем 100 спор. Каждое устройство инокулировали 0,1 мл этой разбавленной суспензии и давали высохнуть под ламинарным воздушным потоком.
			2. Инокулированные изделия были подвергнуты выбранной методике удаления, и среднее число удаленных спор составило 76, с диапазоном от 68 до 83.

##### Таблица С. 4 — Образцы данных для валидации методом инокулированного восстановления

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Среднее количество прививок**КОЕ | **Образец** | **Восстановленное количество инокулята** КОЕ | **Восстановление****эффективности**% |
| 100 | 1 | 76 | 76,0 |
| 2 | 83 | 83,0 |
| 3 | 68 | 68,0 |
|  |  | Среднее восстановление | 75,7 |

* + - 1. Поправочный коэффициент уровня биологической нагрузки для эффективности восстановления уровня биологической нагрузки, включая соответствующее округление, будет соответствовать [формуле (С. 3)](#_bookmark93):

100 = 1,32 = 1,3

75,7

(С. 3)

В некоторых случаях может быть принято решение использовать наименьшее значение диапазона процентных удалений, чтобы отразить наихудший вариант. Это решение будет зависеть от того, как будут использоваться данные. Для приведенных выше данных наихудший поправочный коэффициент уровня биологической нагрузки, включая соответствующее округление, будет соответствовать [формуле (С. 4):](#_bookmark94)

100 = 1, 47 = 1,5

68

(С. 4)

#### Пример для иллюстрации сравнения двух методов эффективности восстановления уровня биологической нагрузки

* + - 1. В этом примере два набора данных для проверки восстановления приведены в [таблице С. 5](#_bookmark95). Предприятие установило внутренние критерии приемлемости эффективности рекуперации уровня биологической нагрузки, основанные на риске. Эти данные относятся к пяти изделиям, которые были испытаны по одной методике (начальное испытание), где среднее восстановление было ниже установленных критериев. Следовательно, к существующей методике был добавлен дополнительный шаг для определения того, была ли улучшена эффективность восстановления уровня биологической нагрузки(второе исследование).

##### Таблица С. 5 — Сравнение процентной эффективности восстановления уровня биологической нагрузки для двух методов восстановления

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Техника** | % **Эффективность восстановления уровня биологической нагрузки** | **Среднее восстановление** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
| Начальное испытание5 мин механическое встряхивание с USP жидкостью D | 37,3 | 25,2 | 50,2 | 33,7 | 29,5 | 35,2 |
| Второе испытание5 мин механическое встряхивание с USP жидкостью D + 2 мин ультразвуковое исследование образца | 60,2 | 64,7 | 72,1 | 68,2 | 54,5 | 63,9 |

* + - 1. После модификации оригинальной методики эффективность восстановления уровня биологической нагрузки действительно повысилась и соответствовала установленным критериям. Назначение данных уровня биологической нагрузки и необходимая точность будут влиять на то, требуются ли более последовательные данные или эффективность восстановления уровня биологической нагрузки должна быть выше, чтобы лучше оценить уровень восстановленной биологической нагрузки.

**42** © ISO 2018 – Все права защищены

**ISO 11737-1:2018(E)**

### Эффективность восстановления уровня биологической нагрузки для комплексного исследования изделия

* + 1. В примере, приведенном в [таблице С. 6](#_bookmark96), для оценки уровня биологической нагрузки комплексного изделия требуется несколько методов восстановления. Этот пример показывает, как два различных поправочных коэффициента уровня биологической нагрузки могут быть применены к соответствующим группам данных уровня биологической нагрузки. Чтобы установить уровень биологической нагрузки этого комплексного изделия, все три оценки уровня биологической нагрузки должны быть сложены вместе.
		2. При тестировании тканей и биологических изделий дополнительные рекомендации могут быть получены от AAMI TIR37. Изделия, которые намеренно разрушаются с течением времени (например, лекарственные элюирующие или биопоглощающие изделия), должны учитывать эти изменения при разработке метода тестирования эффективности восстановления уровня биологической нагрузки.

**Таблица С. 6 — Оценка уровня биологической нагрузки комплексного изделия, определенная с использованием двух поправочных коэффициентов уровня биологической нагрузки и результата MPN**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Производительность** | % **Восстановление уровня биологической нагрузки** **эффективности****Часть изделия № 1****Испытано с помощью** **метода промывки** | % **Восстановление уровня биологической нагрузки** **эффективности****Часть изделия № 2****Испытано с помощью механического встряхивания в течение пяти (5) минут** | % **Восстановление уровня биологической нагрузки** **эффективности****Часть изделия № 3****Испытано с использованием МПН порошкового материала** |
| 1 | 49,5 | 79,3 | N/A |
| 2 | 53,9 | 89,4 | N/A |
| 3 | 38,4 | 67,4 | N/A |
| 4 | 64,3 | 76,0 | N/A |
| 5 | 29,7 | 69,3 | N/A |
| Средняя эффективность восстановления | 47,2 | 76,3 | N/A |
| Соответствующий поправочный коэффициент | 2,1 | 1,3 | N/A a |
| Комплексное изделие практическое применение эффективности рекуперации уровня биологической нагрузки и результатов MPN |
| Восстановление уровня биологической нагрузки (в КОЕ) | 5 | 100 | 80включая факторы разбавления |
| Оценка уровня биологической нагрузки (в КОЕ) | 2,1 × 5 = 10,5 | 1,3 × 100 = 130, 0 | 80 |
| Общая оценка уровня биологической нагрузки для изделия(в КОЕ) | 10,5 + 130,0 + 80 = 220,5 |
| может потребовать применение коэффициента разбавления. |

### Анализ данных и применение поправочного коэффициента уровня биологической нагрузки

* + 1. Из-за изменчивости конструкции, материалов, конфигураций изделий, производственных процессов и т. д. настоящий стандарт не требует получения конкретного результата эффективности восстановления уровня биологической нагрузки . Однако, если результаты эффективности извлечения уровня биологической нагрузки падают ниже целевого или желаемого значения, следует попробовать другой метод (например, добавление другого метода экстракции или удлинение текущего метода экстракции), чтобы определить, можно ли получить лучшие результаты.

Элементы, которые могут быть рассмотрены при определении желаемого значения эффективности восстановления уровня биологической нагрузки для

медицинского изделия, включают в себя следующее:

1. подход к валидации стерилизации (например, значительное отличие уровня биологической нагрузки на основе);
2. использование данных уровня биологической нагрузки(например, поддержка подхода к валидации стерилизации, отбор сырья, тенденция);

© ISO 2018 – Все права защищены **43**

#### ISO 11737-1:2018(E)

1. тип испытываемого изделия или материала (например, пластмассы и металлы в сравнении с абсорбирующими материалами);
2. надежность используемого метода восстановления (например, ультразвук, встряхивание или сочетание того и другого).

Исходя из этих концепций, низкая эффективность извлечения уровня биологической нагрузки(например, 20% для абсорбента или комплексного изделия) может считаться приемлемой. Рассмотрение вопроса об использовании наименьшего значения процента восстановления для отражения наиболее консервативной оценки наихудшего варианта может быть целесообразным, как описано в [С. 2.2.3](#_bookmark88) и

[С. 3.2.6.](#_bookmark92) Кроме того, следует отметить, что иногда определение эффективности извлечения уровня биологической нагрузки не является необходимым (например, отбор компонентов или сырья, или если изделие представляет собой жидкость, в которой фильтруется все содержимое).

В микробиологических методах испытаний ожидается большая изменчивость, чем обычно наблюдается в более предсказуемых физических методах испытаний (например, в химии или физике). Эта большая изменчивость во многом обусловлена тем, что микроорганизмы жизнеспособны и количество микроорганизмов может изменяться с течением времени в зависимости от условий. Другие факторы, которые также влияют на эффективность извлечения уровня биологической нагрузки, могут включать скопление микроорганизмов, консистенцию микроорганизмов, оседающих на поверхности изделия, характеристики поверхности изделия(например, покрытия с определенным силиконовым материалом, высокие пористые поверхности), условия инкубации и/ или свойственные ограничения в способности обнаруживать или измерять микроорганизмы.

Тем не менее, неожиданно низкая или широко распространенная эффективность восстановления уровня биологической нагрузки может быть неуместной в зависимости от критичности и назначения данных уровня биологической нагрузки, и, если это так, следует исследовать дальнейшее совершенствование метода удаления (например, усиление путем разборки, более интенсивное механическое встряхивание, активное промывание полостей, увеличение времени промывки, модификация элюента). Примером того, когда критичность и назначение данных уровня биологической нагрузки могут потребовать больших усилий и ресурсов для получения лучших результатов восстановления, является использование данных уровня биологической нагрузки для установления “основанного на уровне биологической нагрузки” процесса стерилизации (например, радиационной стерилизации и, в частности, методов обоснования дозы, требующих низкого уровня биологической нагрузки). Примером, когда критичность и цель данных уровня биологической нагрузки могут не требовать дополнительных усилий и ресурсов для получения лучших результатов восстановления, может служить применение отбора компонентов уровня биологической нагрузки.

* + 1. При расчете эффективности восстановления уровня биологической нагрузки нет необходимости использовать предел обнаружения

(например, значение “меньше”) до нулевых значений КОЕ.

* + 1. При рассмотрении результатов эффективности восстановления уровня биологической нагрузки целесообразно округлить все значения до одной

десятичной числа.

* + 1. Поправочный коэффициент уровня биологической нагрузки применяется к данным уровня биологической нагрузки путем умножения среднего значения уровня биологической нагрузки на поправочный коэффициент. Когда был применен поправочный коэффициент уровня биологической нагрузки, полученное значение называется оценкой уровня биологической нагрузки. В некоторых случаях может быть принято решение применить наименьшее значение эффективности восстановления уровня биологической нагрузки из полученного диапазона для определения поправочного коэффициента уровня биологической нагрузки, отражающего наихудший случай. Это решение будет зависеть от того, как будут использоваться данные.

**44** © ISO 2018 – Все права защищены

**ISO 11737-1:2018(E)**

## Приложение D

(справочное)

## Типичное распределение обязанностей

Изготовитель и лаборатория должны иметь соглашение, которое распределяет обязанности ([4.2.2](#_bookmark23)) по выполнению требований, определенных в настоящем стандарте. В конечном счете, производитель несет ответственность за то, чтобы эти требования были выполнены. В настоящем приложении приводится информация о типичных заданиях. Требования, приведенные в [таблице D. 1](#_bookmark99), являются сокращенными. Подробные сведения о каждом требовании см. в конкретном пункте.

##### Таблица D. 1 — Стандартное распределение обязанностей

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пункт** | **Требования настоящего стандарта** | **Стандартная ответственность** |
| **Производитель** | **Лаборатория** |
| **Элементы системы менеджмента качества** |
| [4.1.1](#_bookmark17) | Спецификация процедур | R | R |
| [4.1.2](#_bookmark19) | Рассмотрение и утверждение стандартов и записей | R | R |
| [4.1.2](#_bookmark19) | Контроль документов и записей | R | R |
| [4.1.3](#_bookmark20) | Содержание записей | N/A | R |
| [4.1.3](#_bookmark20) | Личность персонала | N/A | R |
| [4.1.4](#_bookmark21) | Проверка расчетов и передачи данных | N/A | R |
| [4.2.1](#_bookmark22) | Внедрение и выполнение процедур | N/A | R |
| [4.2.2](#_bookmark23) | Распределение обязанностей | R | R |
| [4.2.3](#_bookmark24) | Наличие оборудования | N/A | R |
| [4.3.1](#_bookmark25) | Процедуры закупки | N/A | R |
| [4.3.2](#_bookmark26) | Калибровка оборудования | N/A | R |
| [4.3.3](#_bookmark27) | Подготовка и стерилизация материалов | N/A | R |
| [4.4.1](#_bookmark28) | Измерения изменчивости | N/A | N/A |
| [4.4.2](#_bookmark29) | Исследование результатов, корректирующие и предупреждающие действия | R | I |
| **Подбор изделий** |
| [5.1.1](#_bookmark30) | Отбор и выборка проб изделий | R | I |
| [5.1.2](#_bookmark32) | Обоснование семейства изделий | R | I |
| [5.1.3](#_bookmark33) | Сроки выполнения отбора проб | R | I |
| [5.2](#_bookmark34) | Единица выборки изделия (SIP) | R | I |
| **Методы определения и микробиологические характеристики биологической нагрузки** |
| [6.1.1](#_bookmark37) | Выбор метода | R | R |
| [6.1.2](#_bookmark39) | Минимизация ингибирующих эффектов | I | R |
| [6.1.3](#_bookmark40) | Эффективность устранения биологической нагрузки | I | R |
| [6.1.4](#_bookmark41) | Выбор условий культивирования | I | R |
| **Ключевые значения**R = ответственностьI = может включать предоставление помощи или информацииN/A = обычно не применяетсяПРИМЕЧАНИЕ Общие возможности метода испытаний показаны и задокументированы как часть фундаментальной валидации метода в лаборатории. Специфичные для изделия аспекты валидации документируются как часть специфичной для изделия отчетности. |

© ISO 2018 – Все права защищены **45**

**ISO 11737-1:2018(E)**

**Таблица D. 1** *(продолжение)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пункт** | **Требования настоящего стандарта** | **Стандартная ответственность** |
| **Производитель** | **Лаборатория** |
| [6.1.5](#_bookmark42) | Выбор методов перечисления | N/A | R |
| [6.2.1](#_bookmark44) | Выбор методов микробиологической характеристики | R | R |
| **Валидация метода определения биологической нагрузки** |
| [7.2](#_bookmark46) а) | Пригодность метода испытаний | R | R |
| [7.2](#_bookmark46) b) | Техника удаления | R | R |
| [7.2](#_bookmark46) c) | Соответствие для перечисления | N/A | R |
| [7.2](#_bookmark46) d) | Характеристика микробов | N/A | R |
| **Стандартное определение биологической нагрузки и интерпретация данных** |
| [8.1](#_bookmark47) | План отбора проб | R | I |
| [8.2](#_bookmark48) | Выбор методов испытаний | R | R |
| [8.3](#_bookmark49) | Степень микробной характеристики | R | I |
| [8,4](#_bookmark51) | Рассмотрение применимых стандартов и требований | R | I |
| [8.5](#_bookmark52) | Обработка роста | R | I |
| [8.6](#_bookmark53) | Спецификация допустимых уровней | R | N/A |
| [8.7](#_bookmark54) | Тенденция | R | N/A |
| [8.8](#_bookmark55) | Применение статистических методов | R | N/A |
| **Содержание метода определения биологической нагрузки** |
| [9.1](#_bookmark57) | Рассмотрение изменений в производстве/технологическом процессе | R | I |
| [9.2](#_bookmark58) | Изменение методов испытаний | I | R |
| [9.3](#_bookmark59) | Обзор данных валидации метода | R | R |
| **Ключевые значения**R = ответственностьI = может включать предоставление помощи или информацииN/A = обычно не применяетсяПРИМЕЧАНИЕ Общие возможности метода испытаний показаны и задокументированы как часть фундаментальной валидации метода в лаборатории. Специфичные для изделия аспекты валидации документируются как часть специфичной для изделия отчетности. |

**46** © ISO 2018 – Все права защищены

**ISO 11737-1:2018(E)**

## Библиография

1. ISO 7870-2, *Control charts — Part 2: Shewhart control charts*
2. ISO 7870-4, *Control charts — Part 4: Cumulative sum charts*
3. ISO 9000:2015, *Quality management systems — Fundamentals and vocabulary*
4. ISO 9001, *Quality management systems — Requirements*
5. ISO 11135, *Sterilization of health-care products — Ethylene oxide — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*
6. ISO 11137 (all parts), *Sterilization of health care products — Radiation*
7. ISO 11138-2, *Sterilization of health care products — Biological indicators — Part 2: Biological indicators for ethylene oxide sterilization processes*
8. ISO 11139:—2), *Sterilization of health care products — Vocabulary*
9. ISO 11737-2, *Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 2: Tests of sterility*

*performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process*

1. ISO 13022, *Medical products containing viable human cells — Application of risk management and requirements for processing practices*
2. ISO 14160, *Sterilization of health care products — Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*
3. ISO 14937, *Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*
4. ISO 17665 (all parts), *Sterilization of health care products — Moist heat*
5. ISO 20857, *Sterilization of health care products — Dry heat — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*
6. ISO 22442-3, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents*
7. ISO/IEC 90003, *Software engineering — Guidelines for the application of ISO 9001:2008 to computer software*
8. AAMI TIR37, *Sterilization of health care products — Radiation — Guidance on sterilization of biologics and tissue-based products*
9. ASTM D4855-97, *Standard practice for comparing test methods*
10. ICH Q5A(R1), *Viral Safety Evaluation Of Biotechnology Products Derived From Cell Lines Of Human Or Animal Origin*
11. Bailey, M. Notes on bioburden distribution metrics: The log-normal distribution. Panel on Gamma and Electron Beam. March 2010
12. Bonalsky, J.R. A Model system for testing raw materials for microbial content. Pharm. Technol. 1980, **4**(2), 49–51

2) Under preparation. Стадия на момент публикации: ISO/DIS 11139:2017.

© ISO 2018 – Все права защищены **47**

#### ISO 11737-1:2018(E)

1. Bryans, T., Hansen, J. The Bioburden Estimate: Not Just Math, But Microbiology. AAMI Industrial

Sterilization Research from the Field. 2013

1. Budapest Treaty on the International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purposes of Patent and Procedure, Budapest 28th April, 1977, amended 26th September, 1980
2. Bushar, H.F., Kowalski, J.B., Mosley, G. Estimation of average bioburden values for low- bioburden products, MD+DI. July 2011, **33**(7)
3. Collins, C.H., Lyne, P.M., Grange, J.M. Collins and Lyne’s Microbiological Methods. 7th Edition.

Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford. 1995

1. DeMan, J.C. M.P.N. Tables Corrected. European J. Appl. Microbiol. 1983, **17,** 301–305
2. FDA Bacteriological Analytical Manual, Annex 2, October 2010
3. Halls, NA. et al. The Occurrence of Atypically High Presterilization Microbial Counts (“Spikes”) on Hypodermic Products. Radiat. Phys. Chem. 1983, **22**(3–5), 663–666
4. Hitchens, A.D., Mishra-Szymanski, A. AOAC International Qualitative and Quantitative Microbiology Guidelines for Methods Validation. Journal of AOAC International. 1999, **82**(2), 402–415
5. International Conference on Harmonization (ICH) Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology (CPMP/ICH/381/95)
6. International Conference on Harmonization (ICH) Validation of Analytical Methods: Methodology

(CPMP/ICH/281/95)

1. Lundholm, M. Comparison of Methods of Quantitative Determinations of Airborne bacteria and evaluation of total viable counts. Appl. Environ. Microbiol. 1982, **44**(1), 179–183
2. PDA Bioburden Recovery Validation Task Force. Technical Report: Bioburden Recovery Validation. Journal of Parenteral Science & Technology. 1990, **44**(6), 324–331
3. PDA Technical Report No 33. Evaluation, Validation and Implementation of Alternate and Rapid

Microbiological Testing Methods. 2013

1. European Pharmacopoeia, Chapter 5.1.6 Alternative Methods for Control of Microbiological Quality. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 2015, 27.1:8
2. Puleo, J.R., Favero, M.S., Peterson, J.J. Use of ultrasonic energy in assessing microbial contamination on surfaces. Appl. Microbiol. 1967, **15**(6), 1345–51
3. Rice, E.W., Baird, R.B., Eaton, A.D., Clesceri, L.S. (Eds). Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater. 22nd ed. American Public Health Association, American Water Works Association, Water Environment Federation, 2012
4. Shirtz, J.T. Sterility Testing. Pharmaceutical Engineering. November/December 1987, 35–37
5. Sokolski, W.T., Chidester, C.G. Improved Viable Counting Method for Petroleum-Based Ointments. J. Pharm. Sci. 1964, **53**, 103–107
6. US Pharmacopoeia, USP 40/NF 35 2017, <1223> Validation of Alternative Microbiological methods, United States Pharmacopeial Convention Inc.: Rockville, MD. 2017
7. US Pharmacopoeia, USP 40/NF 35 2017, <1225> Validation of Compendial Procedures and

<1226> Verification of Compendial Procedures. United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD. 2017

**48** © ISO 2018 – Все права защищены

#### ISO 11737-1:2018(E)

**ICS 11.080.01; 07.100.10**

Price based on 48 pages

© ISO 2018 – Все права защищены