

# ČESKÁ TECHNICKÁ NORMA

ICS 11.080.01 **Prosinec 2011**

Aseptické zpracování výrobků pro zdravotní péči –  
Část 1: Všeobecné požadavky

**ČSN**  
**EN ISO 13408-1**  
85 5264

idt ISO 13408-1:2008

Aseptic processing of health care products – Part 1: General requirements

Traitement aseptique des produits de santé – Partie 1: Exigences générales

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge – Teil 1: Allgemeine Anforderungen

Tato norma je českou verzí evropské normy EN ISO 13408-1:2011. Překlad byl zajištěn Úřadem pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví. Má stejný status jako oficiální verze.

This standard is the Czech version of the European Standard EN ISO 13408-1:2011. It was translated by Czech Office for Standards, Metrology and Testing. It has the same status as the official version.

Národní předmluva

Změny proti předchozí normě

Text nového vydání souboru ČSN EN ISO 13408, částí 1-6, nahrazuje ČSN EN 13824:2005 Sterilizace zdravotnických prostředků – Aseptické zpracování kapalných zdravotnických prostředků – Požadavky. Nový soubor norem se zabývá problematikou aseptického zpracování výrobků pro zdravotní péči včetně zdravotnických prostředků v podstatně větší šíři. Kromě všeobecných požadavků a pokynů vztahujících se k celému předmětu aseptického zpracování uvádí v jednotlivých částech souboru zvláštní požadavky a pokyny pro specializované procesy a metody vztahující se k filtraci, lyofilizaci, technologiím čištění na místě a sterilizace na místě a k izolátorovým systémům.

Struktura normy

ISO 13408 s obecným názvem „Aseptické zpracování výrobků pro zdravotní péči“ se skládá z těchto částí:

Část 1: Všeobecné požadavky

Část 2: Filtrace

Část 3: Lyofilizace

Část 4: Technologie čištění na místě

Část 5: Sterilizace na místě

Část 6: Izolátorové systémy

Informace o citovaných normativních dokumentech

ISO 9001 zavedena v ČSN EN ISO 9001 (01 0321) Systémy managementu kvality – Požadavky

ISO 11135-1 zavedena v ČSN EN ISO 11135-1 (85 5252) Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Sterilizace ethylenoxidem – Část 1: Požadavky na vývoj, validaci a průběžnou kontrolu sterilizačního postupu pro zdravotnické prostředky

ISO 11137-1 zavedena v ČSN EN ISO 11137-1 (85 5253) Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Sterilizace zářením – Část 1: Požadavky na vývoj, validaci a průběžnou kontrolu sterilizačního postupu pro zdravotnické prostředky

ISO 11137-2 zavedena v ČSN EN ISO 11137-2 (84 5253) Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Sterilizace zářením – Část 2: Určení sterilizační dávky

ISO 13408-2 zavedena v ČSN EN ISO 13408-2 (85 5264) Aseptické zpracování výrobků pro zdravotní péči – Část 2: Filtrace

ISO 13408-3 zavedena v ČSN EN ISO 13408-3 (85 5264) Aseptické zpracování výrobků pro zdravotní péči – Část 3: Lyofilizace

ISO 13408-4 zavedena v ČSN EN ISO 13408-4 (85 5264) Aseptické zpracování výrobků pro zdravotní péči – Část 4: Technologie čištění na místě

ISO 13408-5 zavedena v ČSN EN ISO 13408-5 (85 5264) Aseptické zpracování výrobků pro zdravotní péči – Část 5: Sterilizace na místě

ISO 13408-6 zavedena v ČSN EN ISO 13408-6 (85 5264) Aseptické zpracování výrobků pro zdravotní péči – Část 6: Izolátorové systémy

ISO 13485 zavedena v ČSN EN ISO 13485 (85 5001) Zdravotnické prostředky – Systémy managementu kvality – Požadavky pro účely předpisů

ISO 14160 zavedena v ČSN EN ISO 14160 (85 5270) Kapalná chemická sterilizační činidla pro jednorázové zdravotnické prostředky používající živočišné tkáně a jejich deriváty – Požadavky na charakterizaci, vývoj, validaci a průběžnou kontrolu sterilizačního postupu pro zdravotnické prostředky

ISO 14644-1:1999 zavedena v ČSN EN ISO 14644-1:2000 (12 5301) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 1: Klasifikace čistoty vzduchu

ISO 14644-2 zavedena v ČSN EN ISO 14644-2 (12 5301) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 2: Specifikace zkoušení a sledování pro průběžné ověřování shody s ISO 14644-1

ISO 14644-3 zavedena v ČSN EN ISO 14644-3 (12 5301) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 3: Zkušební metody

ISO 14644-4 zavedena v ČSN EN ISO 14644-4 (12 5301) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 4: Návrh, konstrukce a uvádění do provozu

ISO 14644-5 zavedena v ČSN EN ISO 14644-5 (12 5301) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 5: Provozování

ISO 14644-7 zavedena v ČSN EN ISO 14644-7 (12 5301) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Část 7: Oddělovací zařízení (boxy s čistým vzduchem, rukávcové boxy, izolátory a zařízení pro miniprostředí)

ISO 14698-1 zavedena v ČSN EN ISO 14698-1 (12 5370) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Regulace biologického znečištění – Část 1: Hlavní principy a metody

ISO 14698-2 zavedena v ČSN EN ISO 14698-2 (12 5370) Čisté prostory a příslušné řízené prostředí – Regulace biologického znečištění – Část 2: Vyhodnocení a výklad údajů o biologickém znečištění

ISO 14937 zavedena v ČSN EN ISO 14937 (85 5262) Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Obecné požadavky na charakterizaci sterilizačního činidla a vývoj, validaci a průběžnou kontrolu postupu sterilizace zdravotnických prostředků

ISO 14971 zavedena v ČSN EN ISO 14971 (85 5231) Zdravotnické prostředky – Aplikace řízení rizika na zdravotnické prostředky

ISO 17665-1 zavedena v ČSN EN ISO 17665-1 (85 5251) Sterilizace výrobků pro zdravotní péči – Sterilizace vlhkým teplem – Část 1: Požadavky na vývoj, validaci a průběžnou kontrolu sterilizačního postupu pro zdravotnické prostředky

ISO 20857 nezavedena

ICH Směrnice pro průmysl – Q9 Management rizika kvality, nezavedena

#### Citované předpisy

Směrnice Rady 90/385/EHS z 20. června 1990 o *aktivních implantabilních zdravotnických prostředcích* (90/385/EEC). V České republice je tato směrnice zavedena nařízením vlády č. 154/2004 Sb. ze dne 17. března 2004, kterým se stanoví technické požadavky na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky a kterým se mění nařízení vlády č. 251/2003 Sb., kterým se mění některá nařízení vlády vydaná k provedení zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

Směrnice Rady 93/42/EHS ze 14. června 1993 o *zdravotnických prostředcích* (93/42/EEC). V České republice je tato směrnice zavedena nařízením vlády č. 336/2004 Sb. ze dne 2. června 2004, kterým se stanoví technické požadavky na zdravotnické prostředky a kterým se mění nařízení vlády č. 251/2003 Sb., kterým se mění některá nařízení vlády vydaná k provedení zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 98/79/ES z 27. října 1998 o *diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro* (98/79/EC). V České republice je tato směrnice zavedena nařízením vlády č. 453/2004 Sb. ze dne 7. července 2004, kterým se stanoví technické požadavky na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro.

Vypracování normy

Zpracovatel: Ing. Milan Houska, CSc., IČ 49663500

Pracovník Úřadu pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví: Ing. Ladislav Rychnovský, CSc.

**EVROPSKÁ NORMA EN ISO 13408-1**  
**EUROPEAN STANDARD**  
**NORME EUROPÉENNE**  
**EUROPÄISCHE NORM** Červen 2011

ICS 11.080.01 Nahrazuje EN 13824:2004

**Aseptické zpracování výrobků pro zdravotní péči -**  
**Část 1: Všeobecné požadavky**  
**(ISO 13408-1:2008)**

Aseptic processing of health care products -  
Part 1: General requirements  
(ISO 13408-1:2008)

Traitement aseptique des produits de santé -  
Partie 1: Exigences générales  
(ISO 13408-1:2008)

Aseptische Herstellung von Produkten  
für die Gesundheitsfürsorge -  
Teil 1: Allgemeine Anforderungen  
(ISO 13408-1:2008)

Tato evropská norma byla schválena CEN 2011-06-10.

Členové CEN jsou povinni splnit Vnitřní předpisy CEN/CENELEC, v nichž jsou stanoveny podmínky, za kterých se musí této evropské normě bez jakýchkoliv modifikací dát status národní normy. Aktualizované seznamy a bibliografické citace týkající se těchto národních norem lze obdržet na vyžádání v Řídicím centru nebo u kteréhokoliv člena CEN.

Tato evropská norma existuje ve třech oficiálních verzích (anglické, francouzské, německé). Verze v každém jiném jazyce přeložená členem CEN do jeho vlastního jazyka, za kterou zodpovídá a kterou notifikuje Řídicímu centru, má stejný status jako oficiální verze.

**CEN**

**Evropský výbor pro normalizaci**  
**European Committee for Standardization**  
**Comité Européen de Normalisation**  
**Europäisches Komitee für Normung**

**Řídicí centrum: Avenue Marnix 17, B-1000 Brusel**

© 2011 CEN Veškerá práva pro využití v jakékoli formě a jakýmkoli prostředky Ref. č.  
EN ISO 13408-1:2011 E  
jsou celosvětově vyhrazena národním členům CEN.

Členy CEN jsou národní normalizační orgány Belgie, Bulharska, České republiky, Dánska, Estonska, Finska, Francie, Chorvatska, Irska, Islandu, Itálie, Kypru, Litvy, Lotyšska, Lucemburska, Maďarska, Maltý, Německa, Nizozemska, Norska, Polska, Portugalska, Rakouska, Rumunska, Řecka, Slovenska, Slovinska, Spojeného království, Španělska, Švédska a Švýcarska.

## Předmluva

Text ISO 13408-1:2008 vypracovala technická komise ISO/TC 198 „Sterilizace výrobků pro zdravotní péči“ Mezinárodní organizace pro normalizaci (ISO) a byl převzat jako EN ISO 13408-1:2011 technickou komisí CEN/TC 204 „Sterilizace zdravotnických prostředků“, jejíž sekretariát zajišťuje BSI.

Této evropské normě je nutno nejpozději do prosince 2011 dát status národní normy, a to buď vydáním identického textu, nebo schválením k přímému používání, a národní normy, které jsou s ní v rozporu, je nutno zrušit nejpozději do prosince 2011.

Upozorňuje se na možnost, že některé prvky tohoto dokumentu mohou být předmětem patentových práv. CEN [a/nebo CENELEC] nelze činit odpovědným za identifikaci jakéhokoli nebo všech patentových práv.

Tento dokument nahrazuje EN 13824:2004.

Tento dokument byl vypracován na základě mandátu uděleného CEN Evropskou komisí a Evropským sdružením volného obchodu a podporuje splnění základních požadavků směrnic EU.

Vztah ke směrnicím EU je uveden v informativních přílohách ZA, ZB nebo ZC, které jsou nedílnou součástí tohoto dokumentu.

Podle Vnitřních předpisů CEN/CENELEC jsou tuto evropskou normu povinny zavést národní normalizační organizace následujících zemí: Belgie, Bulharska, České republiky, Dánska, Estonska, Finska, Francie, Chorvatska, Irska, Islandu, Itálie, Kypru, Litvy, Lotyšska, Lucemburska, Maďarska, Malty, Německa, Nizozemska, Norska, Polska, Portugalska, Rakouska, Rumunska, Řecka, Slovenska, Slovinska, Spojeného království, Španělska, Švédska a Švýcarska.

## Oznámení o schválení

Text ISO 13408-1:2008 byl schválen CEN jako EN ISO 13408-1:2011 bez jakýchkoliv modifikací.

## Obsah

Strana

### Úvod 9

### **1** Předmět normy 10

### **2** Citované normativní dokumenty 10

### **3** Termíny a definice 11

### **4** Prvky systému kvality 15

#### **4.1** Všeobecně 15

#### **4.2** Stanovení odpovědností 16

#### **4.3** Kalibrace 16

### **5** Definice aseptického procesu 16

|             |                                                               |           |
|-------------|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5.1</b>  | <b>Všeobecně</b>                                              | <b>16</b> |
| <b>5.2</b>  | <b>Management rizika</b>                                      | <b>16</b> |
| <b>6</b>    | <b>Výrobní prostředí</b>                                      | <b>18</b> |
| <b>6.1</b>  | <b>Všeobecně</b>                                              | <b>18</b> |
| <b>6.2</b>  | <b>Návrh výrobního prostředí</b>                              | <b>19</b> |
| <b>6.3</b>  | <b>Uspořádání</b>                                             | <b>20</b> |
| <b>6.4</b>  | <b>Materiálový tok a pohyb osob</b>                           | <b>22</b> |
| <b>6.5</b>  | <b>Systém větrání a klimatizace (HVAC)</b>                    | <b>22</b> |
| <b>6.6</b>  | <b>Kvalifikace čistých prostor</b>                            | <b>24</b> |
| <b>6.7</b>  | <b>Technické služby a pomocná zařízení</b>                    | <b>24</b> |
| <b>6.8</b>  | <b>Programy monitorování prostředí a osob</b>                 | <b>24</b> |
| <b>7</b>    | <b>Technické zařízení</b>                                     | <b>27</b> |
| <b>7.1</b>  | <b>Kvalifikace</b>                                            | <b>27</b> |
| <b>7.2</b>  | <b>Údržba technického zařízení</b>                            | <b>29</b> |
| <b>8</b>    | <b>Pracovníci</b>                                             | <b>30</b> |
| <b>8.1</b>  | <b>Všeobecně</b>                                              | <b>30</b> |
| <b>8.2</b>  | <b>Kvalifikační školení pro činnost v APA</b>                 | <b>30</b> |
| <b>8.3</b>  | <b>Postupy převlékání ochranných oděvů</b>                    | <b>31</b> |
| <b>8.4</b>  | <b>Zdravotní stav pracovníků</b>                              | <b>32</b> |
| <b>9</b>    | <b>Výroba výrobku</b>                                         | <b>32</b> |
| <b>9.1</b>  | <b>Dosažení a udržení sterility</b>                           | <b>32</b> |
| <b>9.2</b>  | <b>Doba trvání výrobního procesu</b>                          | <b>33</b> |
| <b>9.3</b>  | <b>Aseptické výrobní postupy</b>                              | <b>33</b> |
| <b>9.4</b>  | <b>Čistění a dezinfekce zařízení</b>                          | <b>33</b> |
| <b>9.5</b>  | <b>Čištění, dezinfekce a sterilizace technického zařízení</b> | <b>35</b> |
| <b>10</b>   | <b>Simulace procesu</b>                                       | <b>36</b> |
| <b>10.1</b> | <b>Všeobecně</b>                                              | <b>36</b> |
| <b>10.2</b> | <b>Volba kultivačního média a podpora růstu</b>               | <b>37</b> |

### **10.3** Postupy simulace 37

### **10.4** Inkubace a kontrola jednotek kultivační náplně 38

### **10.5** Výchozí funkční kvalifikace 38

### **10.6** Pravidelná funkční rekvalifikace 39

### **10.7** Opakování výchozí funkční kvalifikace 39

Strana

### **10.8** Dokumentace simulací procesu 39

### **10.9** Nakládání s naplněným výrobkem 40

## **11** Zkouška na sterilitu 41

### **11.1** Všeobecně 41

### **11.2** Vyšetření pozitivních jednotek ze zkoušek na sterilitu 41

## **Příloha A** (informativní) Příklad postupového diagramu 42

## **Příloha B** (informativní) Typické prvky definice aseptického procesu 43

## **Příloha C** (informativní) Příklady specifických rizik 44

## **Příloha D** (informativní) Porovnání klasifikace čistých prostorů 45

## **Příloha E** (informativní) Specifikace vody používané při procesu 46

## **Příloha F** (informativní) Aseptický výrobní prostor 48

## **Příloha ZA** (informativní) Vztah mezi touto evropskou normou a základními požadavky směrnice EU 90/385/EHS o aktivních implantabilních zdravotnických prostředcích 49

## **Příloha ZB** (informativní) Vztah mezi touto evropskou normou a základními požadavky směrnice EU 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích 50

## **Příloha ZC** (informativní) Vztah mezi touto evropskou normou a základními požadavky směrnice EU 98/79/ES o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro 51

## Úvod

Výrobky pro zdravotní péči označené jako „sterilní“ se připravují s použitím vhodných a validovaných metod za přísné kontroly v rámci systému managementu kvality. Pro léčivé přípravky a zdravotnické prostředky mohou existovat různé požadavky včetně požadavků shody s normami ISO, s předpisy správné výrobní praxe a požadavky lékopisu.

Výrobky pro zdravotní péči, které mají být sterilní, by měly být podle možnosti sterilizovány v jejich konečném uzavřeném obalu (sterilizace v konečném obalu). Technická komise ISO/TC 198 vypracovala normy pro konečnou sterilizaci výrobků pro zdravotní péči zářením (řada ISO 11137), vlhkým teplem (ISO 17665-1), suchým teplem (ISO 20857, připravuje se) a ethylenoxidem (ISO

Má-li být výrobek pro zdravotní péči sterilní a nelze ho sterilizovat v konečném obalu, je alternativní metodou aseptické zpracování. Výrobek, součásti výrobku a/nebo jeho složky a veškeré technické zařízení přicházející do přímého styku s asepticky zpracovaným výrobkem musí být předem sterilizovány. Cílem aseptického zpracování je zachovat sterilitu předem sterilizovaných složek a výrobků během kompletace výrobku. Výsledný výrobek musí být ve svém konečném obalu sterilní. Aseptické zpracování lze použít také k ochraně před znečištěním biologického výrobku nebo biologických systémů (např. tkání, vakcín).

Zatímco součástí sterilizace v konečném obalu je řízení dobře definovaného procesu o známé letalitě působící na výrobek a hladinu sterilizační jistoty (SAL) je možné extrapolovat z údajů o sterilizaci, pro aseptické zpracování nelze takový přístup použít.

Jako příklady použití aseptického zpracování lze uvést:

- aseptickou manipulaci a plnění roztoků, suspenzí, gelů a prášků;
- aseptickou manipulaci, přepravu a balení výrobků v pevném stavu včetně zdravotnických prostředků v pevném stavu;
- aseptickou manipulaci, přepravu a balení kombinovaných výrobků;
- aseptickou manipulaci tkání nebo biologických produkčních systémů.

Sterilizační postupy, které slouží ke sterilizaci složek a/nebo součástí před dalším aseptickým zpracováním, je možno považovat za samostatné postupy. Tyto postupy musí být hodnoceny a validovány samostatně a je důležité, aby riziko jejich selhání bylo co nejmenší. Definice aseptického procesu zahrnuje všechny výrobní kroky následující po sterilizaci výrobku a složek až do uzavření konečného obalu. Aby byla definice aseptického procesu jasná a funkční, je tato část ISO 13408 zaměřena na rizika udržení sterility.

K zachování sterility všech jednotlivých složek je důležité kontrolovat všechny možné zdroje znečištění. K dosažení tohoto cíle byla zavedena definice aseptického procesu založená na riziku zahrnujícím každý výrobek a aplikovaná vyčerpávajícím způsobem na výrobek, návrh obalu, prostředí a návrhy výrobního procesu. Výrobek je zpracováván v řízeném prostředí, v němž jsou hladiny mikroorganismů a částic udržovány na stanovených minimálních hodnotách a kde je minimalizován lidský zásah. Pro zajištění sterility konečného výrobku se používají validované systémy, vhodně školení pracovníci, řízené prostředí a dobře dokumentované systematické procesy.

Aseptický proces je rozdělen na jednotkové operace (např. sterilizaci výrobku nebo složek zahrnující sterilní filtraci, kompletaci složek, manipulaci se sterilním výrobkem a jeho skladování) a je nezbytné, aby byly brány v úvahu a minimalizovány možné zdroje znečištění pocházející z materiálů, složek, výrobku, pracovníků, zařízení, vybavení a technických služeb, jako jsou vodní systémy. Řízení aseptického procesu je možné považovat za přijatelné pouze tehdy, jsou-li všechna rizika znečištění známa a kdekoli je to možné minimalizována, vyloučena nebo kontrolována a nakonec vyhodnocena jako přijatelná. Nezbytná je odpovídající validace specifických prvků aseptického procesu, přičemž bezpodmínečně nutné jsou simulační studie.

Cílem této revize ISO 13408-1:1998 je aktualizovat tuto mezinárodní normu podle současného stavu techniky v této oblasti.

## 1 Předmět normy

**1.1** Tato část ISO 13408 stanovuje všeobecné požadavky a uvádí pokyny týkající se procesů, programů a postupů pro vývoj, validaci a průběžnou kontrolu výrobního procesu pro asepticky

zpracovávané výrobky pro zdravotní péči.

**1.2** Tato část ISO 13408 zahrnuje požadavky a pokyny vztahující se souhrnně k celému předmětu aseptického zpracování. Zvláštní požadavky a pokyny pro různé speciální procesy a metody vztahující se k filtraci, lyofilizaci, technologiím čištění na místě (*clean-in-place*, CIP), sterilizaci namístě (*sterilization in place*, SIP) a izolátorovým systémům jsou uvedeny v dalších částech ISO 13408.

POZNÁMKA Tato část ISO 13408 neruší ani nenahrazuje národní regulační požadavky, jako jsou např. správné výrobní praxe (*Good Manufacturing Practices*, GMTs) a/nebo požadavky lékopisů, které se týkají zejména národních nebo regionálních kompetencí.

Konec náhledu - text dále pokračuje v placené verzi ČSN.