**Условия определения стерильности ОФС**

**лекарственных средств Вводится впервые**

Показатель «Стерильность» - параметр качества определенных лекарственных средств (ЛС), подтверждающий безопасность их использования. Анализ стерильности обязателен при оценке качества препаратов для инъекций и инфузий, глазных капель и пленок, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, включая биологические лекарственные препараты и их растворители, которые в соответствие с нормативной документацией и фармакопейными статьями должны быть стерильными.

Испытание стерильности представляет собой единственную возможность для регуляторных органов оценить качество ЛС по показателю «Стерильность».

Для оценки стерильности могут быть использованы как фармакопейные (ОФС «Стерильность»), так и модифицированные или альтернативные методики при условии их валидации. При использовании альтернативной методики анализа в ходе валидационного исследования необходимо доказать соответствие валидационных характеристик определенным критериям приемлемости, т.е. подтвердить ее эквивалентность фармакопейной методике.

Для получения достоверных результатов при оценке стерильности ЛС необходимо соблюдать определенные условия:

1. Испытание стерильности ЛС проводят в асептических условиях, которые могут быть достигнуты с помощью, например, ламинарных установок класса чистоты А, расположенных в чистых помещениях класса В, или изолирующих технологий. Воздух, подаваемый в зоны классов А и В, должен быть однонаправленным и проходить через систему фильтров НЕРА.

Класс чистоты помещения (ламинарной установки или изолятора) подтверждается не реже одного раза в год в ходе аттестации. Альтернативная частота проведения этих работ может быть установлена на основе данных анализа рисков. Окружающая среда должна соответствовать требованиям по содержанию микроорганизмов и взвешенных частиц в воздухе. Кроме того, проводят проверку целостности фильтров НЕРА и скорости потоков воздуха в помещении.

2. При подаче отфильтрованного воздуха в рабочее помещение должен поддерживаться положительный перепад давления относительно зон с более низким классом чистоты. Смежные помещения с разными классами чистоты должны иметь разницу в давлении 10-15 Па (нормативное значение).

3. При необходимости разрабатывают документированную программу очистки и дезинфекции помещений и оборудования. В случае проведения дезинфекции применяют несколько типов дезинфицирующих средств, включая те, которые обладают спороцидным действием. Проводят периодическое чередование дезинфицирующих средств с разным действием.

4. Разрабатывают соответствующую программу микробиологического мониторинга, включающую максимально допустимые количества микроорганизмов и частиц, методики анализа и действия в ситуациях, когда установленные пределы превышены. Точки отбора проб и периодичность всех видов мониторинга также выбирают на основе анализа рисков и результатов, полученных при классификации чистых помещений и / или зон. Анализ данных должен обеспечивать отслеживание тенденций в изменениях окружающей среды.

Микробиологический мониторинг окружающей среды при анализе стерильности ЛС проводят в рабочих (динамических) условиях при выполнении испытания. Мониторинг должен соответствовать виду контролируемого помещения (ламинарной установки или изолятора) и включать комбинацию процедур отбора проб воздуха (для оценки содержания микроорганизмов и взвешенных частиц), проб с рабочих поверхностей и рук персонала.

Регистрируют данные о давлении в помещении, с помощью датчиков, установленных снаружи помещения, за исключением тех случаев, когда в помещении функционирует валидированная непрерывная система мониторинга.

5. Все материалы, растворы и питательные среды, используемые при испытании стерильности, должны быть стерильны. Кроме того каждая серия (партия) используемой питательной среды должна соответствовать требованиям ОФС «Стерильность» по ростовым свойствам, что подтверждают до проведения испытания. Допускается проводить контроль качества питательных сред одновременно с выполнением анализа, однако, если среда признана непригодной, результаты испытания стерильности ЛС считают недостоверными.

Перенос образцов, стерильных материалов и питательных сред в помещения для анализа стерильности осуществляют в соответствии с документированной процедурой, исключающей возможность контаминации.

6. Методика определения стерильности ЛС подразумевает выявление микроорганизмов только в испытанных образцах. Однако интерпретация результатов основана исключительно на предположении, что содержимое всех и каждой единицы (ампулы, флакона и др.) в серии, если бы они были протестированы на самом деле, также соответствует установленным требованиям. В связи с этим ключевую роль в обеспечении необходимой степени достоверности полученных данных играет разработка надлежащего плана отбора проб. В случае асептического производства в план включают образцы, разлитые в начале, в конце и после существенных вмешательств в процесс.

Вероятность выявления контаминации в ходе испытания стерильности, как правило, увеличивается с возрастанием количества микробных клеток в исследуемом образце, а также варьируется в зависимости от вида присутствующего микроорганизма. Для установления несоответствия серии ЛП требованиям стерильности необходимо и достаточно, чтобы в числе исследуемых образцов нестерильной была хотя бы одна единица препарата. В случае, когда наблюдаемая контаминация неоднородно распределена в серии, случайный отбор образцов не позволяет определить загрязнение с необходимым уровнем точности.

Отбор проб выполняют только квалифицированные сотрудники. Перевозку и хранение образцов осуществляют таким образом, чтобы обеспечить их целостность, а также то, чтобы условия, время и температура хранения не влияли на правильность результатов испытания.

7. Несмотря на стандартность методики анализа, исследование стерильности имеет ряд особенностей, среди которых выделяют антимикробное действие и физико-химические свойства образца. Для того, чтобы избежать ложноотрицательных результатов и установить истинный уровень контаминации испытуемого препарата проводят оценку применимости методики как указано в ОФС «Стерильность».

При возникновении необходимости проведения повторного анализа стерильности в случае, когда результат первоначального испытания признан недействительным по причинам, не связанным с исследуемым образцом, необходимо подтвердить, что в ходе испытания были допущены следующие ошибки:

1. получены неудовлетворительные результаты микробиологического контроля окружающей среды (воздушной среды, поверхностей и рук персонала и др.) при проведении испытания на стерильность;
2. выявлены ошибки, допущенные в ходе испытания;
3. обнаружен рост микроорганизмов в отрицательном контроле (контроль стерильного растворителя/разбавителя или питательной среды);
4. питательная среда нестерильна и/или её ростовые свойства неудовлетворительны;
5. выявлены ошибки в ходе процесса стерилизации материалов;
6. показана идентичность микроорганизмов, выделенных из испытуемого образца, проб для мониторинга окружающей среды и/или при «отрицательном» контроле.

Для идентификации выделенных микроорганизмов-контаминантов как правило необходимо и достаточно использовать микробиологические и биохимические способы, указанные в ОФС «Микробиологическая чистота».

В случае, если в качестве единственного критерия для признания результатов испытания стерильности ЛС недействительными выбрано условие 6, необходимо использовать более чувствительные молекулярно-генетические методы идентификации для доказательства того, что микроорганизмы, выделенные из испытуемого образца, используемых материалов и/или окружающей среды, идентичны и имеют общее происхождение.

8. Заключение о качестве всей серии на основании удовлетворительного результата испытания стерильности образца для анализа можно сделать только при соблюдении следующих условий: однородности серии, стабильности производства, эффективности плана отбора проб.