МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Изолирующие системы, применяемые при испытании стерильности лекарственных средств** |  | **ОФС.1.1.0031** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на изолирующие системы (изоляторы), применяемые для обеспечения асептических условий при испытании стерильности лекарственных средств и предназначенные для минимизации риска загрязнения испытуемых образцов микроорганизмами, частицами и пирогенами, а также для работы с опасными материалами.

Изолятор – герметичная конструкция для проведения испытания на стерильность, в которой создаются контролируемые и регулируемые условия, обеспечивающие класс чистоты А, при отсутствии прямого контакта оператора с исследуемыми образцами лекарственных средств.

Использование изоляторов позволяет избежать реконструкции имеющихся лабораторных помещений, оптимизирует материальные затраты на создание и обслуживание чистых помещений, обеспечивает максимальную защиту оператора от потенциально опасных веществ, находящихся в камере, снижает риск микробиологической контаминации исследуемых образцов.

Изолирующие системы для анализа стерильности лекарственных средств могут устанавливаться в контролируемых условиях помещений класса чистоты D для производства лекарственных средств или неклассифицируемого помещения.

Для уменьшения загрязнения и нарушений в работе изолятор располагают как можно дальше от источников тепла и входной двери. Должен быть организован беспрепятственный доступ к источнику электропитания.

Персоналу необходимо пройти обучение технике безопасности при работе с изолятором.

**Особенности устройства изоляторов**

Изолятор должен быть:

- изготовлен из материалов (пластмасс, стекла, нержавеющей стали), испытанных и устойчивых к многократной бактерицидной обработке и механически устойчивых к деформации при работе в условиях перепада давлений;

- оснащён высокоэффективными фильтрами очистки воздуха (не хуже НЕРА);

- снабжён микробиологическим пробоотборником и счётчиком нежизнеспособных частиц с целью проведения мониторинга;

- оборудован системой контроля для отслеживания, регулирования и включения систем сигнализации на основании параметров среды внутри камеры.

В камере изолятора может быть создан однонаправленный или турбулентный поток воздуха.

При необходимости изолятор оборудуют специальным шлюзом для быстрой передачи стерильных материалов.

**Обеспечение асептических условий в камере изолятора**

Во избежание загрязнения корпуса изолятора могут использоваться только стерильные перчатки.

Перед испытанием стерильности лекарственных средств проводят подготовку изолятора: проверку герметичности и цикл биодеконтаминации внутренней камеры с помощью спороцидных средств, например, паров водорода пероксида. После окончания работы необходимо повторно провести проверку герметичности с целью подтверждения отсутствия утечек и проникновения загрязнений в камеру. В случае получения неудовлетворительного результата проверки герметичности системы вывод о правильности выполненного испытания стерильности лекарственного средства делают на основании мониторинга внутри камеры изолятора. Безопасность работы сотрудников контролируют с помощью специальных датчиков уровня водорода пероксида в помещении.

Микробиологический мониторинг (контроль воздушной среды и поверхностей внутри камеры) проводится постоянно в изолирующей системе для подтверждения асептических условий класса чистоты А.

Постоянный контроль механических частиц необходим для своевременного определения и быстрого устранения выявленной неисправности в работе воздушного фильтра.

**Квалификация изолятора**

Для подтверждения возможности использования изолятора следует выполнить квалификацию монтажа (IQ), функционирования (OQ) и эксплуатации (PQ).

I. IQ выполняется производителем/поставщиком оборудования с целью подтверждения того, что изолятор соответствует спецификации и имеет необходимый пакет технической документации.

Документация должна содержать:

- детальное описание системы и параметров ее работы с нормируемыми критериями, типом измерений, внутренней конфигурации, материалов конструкции;

- схематические изображения системы с интерфейсами;

- описание программного обеспечения с указанием версии и даты последнего обновления;

- сертификаты на высокоэффективные фильтры очистки воздуха;

- руководство по эксплуатации.

Если с изолятором используется другое оборудование, то оно должно быть подробно описано и включено в спецификацию вместе с сертификатами соответствия.

В ходе выполнения IQ требуется подтвердить соответствие:

- документации требованиям спецификации;

- типа подачи воздуха, вакуума, внешнего выхлопа, температуры и влажности заявленным нормативам;

- оборудования требованиям изготовителя;

- программного обеспечения руководству по эксплуатации.

Предполагаемый метод биодеконтаминации должен быть совместим с материалом конструкции изолятора.

II. Квалификация функционирования (OQ) выполняется производителем/поставщиком оборудования для доказательства того, что работа всех компонентов системы соответствует установленным требованиям. При OQ определяют критические условия/параметры системы.

OQ включает:

*1. Проверку целостности изолятора* в течение всего нормального эксплуатационного состояния. Проводят проверку герметичности (спада давления) системы на соответствие функциональным спецификациям изготовителя.

*Проверка герметичности* – автоматическая функция системы для подтверждения безопасности работы изолятора перед проведением процедуры биодеконтаминации и переходом в обычный режим работы, которая позволяет убедиться, что камера надежно изолирована от окружающей среды. Во время данного испытания создается высокое давление внутри камеры, усиливающее нагрузку на изоляцию, что позволяет обнаружить негерметичность. Квалификационные исследования должны показать, что контрольные процедуры соответствуют нормативам и могут управляться во время испытания лекарственного средства.

*2. Проверку процедуры биодеконтаминации.* Все фактические результаты должны соответствовать стадиям цикла и контрольным операциям. В ходе квалификационных исследований должна быть определена и подтверждена безопасность персонала при использовании стерилизующих агентов.

Процедура биодеконтаминации– автоматическая функция системы, обеспечивающая стерилизацию камеры изолятора путём равномерного распыления стерилизующего агента (например, перуксусная кислота, диоксид хлора, озон и водорода пероксид).

При биодеконтаминации парами водорода пероксида обязательным является проведение контроля температуры и влажности в помещении, а также важен контроль температуры в изоляторе для поддержания концентрации ниже точки конденсации, если в системе не установлены температурные датчики.

Некоторые стерилизующие агенты, например, диоксид хлора и озон, требуют увеличения влажности в изоляторе до проведения цикла биодеконтаминации. Когда требуется определенная относительная влажность, способность создать её должна быть подтверждена в ОQ.

Стерилизующий агент поступает в камеру изолятора через распределители, местоположение и ориентация которых должны гарантировать равномерное распределение стерилизующего агента. Проверить концентрацию и распределение спороцидного средства можно с помощью химических индикаторов, спектроскопических методов или электронных датчиков.

Спороцидные средства должны быть удалены после использования, что осуществляется путём подключения изолятора к системе вентиляции или с помощью специального оборудования.

В случае, если изолятор подключён к вентиляции, требуется подтверждение, что установленная система обеспечивает безопасное удаление спороцидного средства до пределов, установленных в спецификации.

*3. Проведение цикла стерилизации* для установления параметров, необходимых для управления процессом биодеконтаминации. Для этого используют соответствующие биологические индикаторы, которые устанавливают в критических точках камеры изолятора.

III. Квалификация эксплуатации (РQ). Данный этап проводят с целью подтверждения, что система функционирует в соответствии с заданными требованиями спецификации и обеспечивает эффективность цикла стерилизации при необходимой загрузке изолятора.

PQ включает:

*1. Проверка очистки изолирующей системы.* Необходимо регламентировать метод очистки, частоту, материалы, используемые для очистки изолятора после завершения испытания на стерильность, что позволит избежать получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов анализа.

*2. Апробация режима стерилизации для подтверждения создания асептических условий*. Перед проведением цикла биодеконтаминации подготавливают внутреннюю камеру изолятора, оборудование в пределах изолятора, материалы, питательные среды и образцы лекарственных средств в соответствии с разработанной процедурой, чтобы минимизировать риски микробного обсеменения. Проводят испытание герметичности, полный цикл биодеконтаминации с использованием химических и биологических индикаторов. После завершения процесса стерилизации в пределах изолятора должны поддерживаться асептические условия класса А.

Биологические индикаторы с количеством спор не менее 105 должны соответствовать применяемому методу стерилизации. Используют достаточное количество биологических индикаторов с учётом критических зон в камере и степени загрузки изолятора. Для контроля концентрации и распределения стерилизующего агента используют химические индикаторы.

Воспроизводимость процесса стерилизации подтверждают результатами трёх последовательных испытаний.

В зависимости от условий обеспечения стерильности можно установить частоту повторной стерилизации изолятора от нескольких дней до нескольких недель.

Результаты проведённой квалификации (IQ, OQ, PQ) анализируют, вносят в Протокол, который хранят вместе с технической документацией.

**Проверка целостности упаковки испытуемого лекарственного средства**

Требуется проверить, что применяемый стерилизующий агент не приводит к ингибированию роста микроорганизмов в упакованном лекарственном средстве. Для этой цели используют химические и микробиологические методики.

Необходимо подтвердить, что испытание на стерильность в соответствии с разработанной процедурой подготовки и стерилизации исследуемых образцов и вспомогательных материалов позволяет обнаружить низкие уровни загрязнения микроорганизмами.