

### 2.3.1.2. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ КАЧЕСТВО НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И СУБСТАНЦИЙ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Общая фармакопейная статья соответствует аналогичному тексту, гармонизированному в рамках Фармакопейной дискуссионной группы (PDG). Негармонизированный текст обозначен символами «♦».

♦Общая фармакопейная статья не распространяется на лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы в качестве действующего (активного) веществ. ♦

Присутствие определенных микроорганизмов в нестерильных лекарственных средствах может оказать неблагоприятное воздействие на здоровье пациента и привести к снижению или инактивации терапевтической эффективности лекарственного препарата. Производители поэтому должны обеспечить низкий уровень бионагрузки лекарственных препаратов путем соблюдения требований по надлежащей производственной практике на разных этапах производства, хранения и транспортирования.

Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств проводят в соответствии с методами, приведенными в общих фармакопейных статьях 2.1.6.6 и 2.1.6.7. Для нестерильных субстанций для фармацевтического применения и лекарственных препаратов критерии приемлемости, основанные на подсчете общего количества аэробных микроорганизмов (ОКАМ) и общего количества дрожжевых и плесневых грибов (ОКГ), приведены в таблицах 2.3.1.2.-1 и 2.3.1.2.-2. Критерии приемлемости устанавливают на основании отдельных результатов или на основании среднего значения всех подсчетов при использовании повторностей (например, для метода прямого посева).

Критерии приемлемости микробиологического качества интерпретируют следующим образом:

- $10^1$  КОЕ – максимально допустимое количество 20;
- $10^2$  КОЕ – максимально допустимое количество 200;
- $10^3$  КОЕ – максимально допустимое количество 2000 и т.д.

Таблица 2.3.1.2.-1 включает перечень микроорганизмов, для которых установлены критерии приемлемости. Данный перечень не во всех случаях является исчерпывающим, и для некоторых лекарственных препаратов могут потребоваться испытания на другие микроорганизмы в зависимости от природы исходных материалов и процесса производства.

Таблица 2.3.1.2.-1. – Критерии приемлемости микробиологического качества нестерильных лекарственных форм

Способ применения	ОКАМ (КОЕ/г или КОЕ/мл)	ОКГ (КОЕ/г или КОЕ/мл)	Отдельные виды микроорганизмов
Неводные лекарственные препараты для приема внутрь	$10^3$	$10^2$	отсутствие <i>Escherichia coli</i> (1 г или 1 мл)
Водные лекарственные препараты для приема внутрь	$10^2$	$10^1$	отсутствие <i>Escherichia coli</i> (1 г или 1 мл)
Ректальный	$10^3$	$10^2$	–
На слизистую оболочку ротовой полости. Накожный, в том числе, на волосы, ногти (наружное)	$10^2$	$10^1$	– отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> (1 г или 1 мл) – отсутствие

применение). Назальный. В наружный слуховой проход (аурикулярный).			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 г или 1 мл)
Вагинальный	$10^2$	$10^1$	– отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 г или 1 мл) – отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> (1 г или 1 мл); – отсутствие <i>Candida albicans</i> (1 г или 1 мл)
Трансдермальные пластыри (предельное содержание для одного пластыря, включая клейкую сторону и основу)	$10^2$	$10^1$	– отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> (один пластырь) – отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (один пластырь)
Пленки, диспергируемые в полости рта (предельное содержание для одной пленки)	$10^2$	$10^1$	– отсутствие <i>Escherichia coli</i> (одна пленка) – отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> (одна пленка) – отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (одна пленка)
Ингаляционный (к лекарственным препаратам в виде жидких лекарственных форм, предназначенным для распыления с помощью небулайзера, предъявляются особые требования)	$10^2$	$10^1$	– отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> (1 г или 1 мл) – отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 г или 1 мл); – отсутствие грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи (1 г или 1 мл)
Лекарственные формы для приема внутрь, содержащие исходное сырье природного (животного, растительного или минерального) происхождения, для которого предварительная антимикробная обработка невозможна, если уполномоченным органом разрешено ОКМ, превышающее $10^3$ КОЕ/г или КОЕ/мл	$10^4$	$10^2$	– общее количество грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи, не более $10^2$ КОЕ (1 г или 1 мл) – отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> (10 г или 10 мл) – отсутствие <i>Escherichia coli</i> (1 г или 1 мл) – отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> (1 г или 1 мл)
Премиксы для лечебных	$10^5$	$10^4$	– общее количество

кормов ветеринарного назначения с использованием вспомогательных веществ растительного происхождения, для которых антимикробная обработка невозможна			грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи, – не более $10^4$ КОЕ (1 г или 1 мл); – отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> (25 г или 25 мл) – отсутствие <i>Escherichia coli</i> (1 г или 1 мл)
--	--	--	---

Если ни одно из испытаний, проведенных в соответствии с фармакопейными методами, не позволяет провести достоверный подсчет содержания микроорганизмов на указанном уровне, используют валидированный метод с пределом обнаружения, максимально приближенным к указанному критерию приемлемости.

Значимость других обнаруженных микроорганизмов, кроме перечисленных в таблице 2.3.1.2.-1, оценивают с учетом:

- применения продукта: степень риска зависит от пути введения (глаза, нос, дыхательные пути);
- совокупности характеристик продукта: способность поддерживать рост микроорганизмов, наличие антимикробных консервантов;
- способа применения;
- предполагаемого пациента (риск может быть различным для новорожденных, детей, ослабленных пациентов);
- совместного применения с иммунодепрессантами, кортикостероидами;
- наличия заболеваний, ран, повреждений органов.

При необходимости, персонал, специально подготовленный в области микробиологии и интерпретации микробиологических данных, проводит анализ соответствующих факторов на основе оценки риска. При оценке исходного сырья учитывают обработку, которой оно подвергается, текущую технологию испытаний и доступность исходного сырья желаемого качества.

Таблица 2.3.1.2.-2. – Критерии приемлемости микробиологического качества нестерильных субстанций для фармацевтического применения

Субстанции для фармацевтического применения	ОКАМ (КОЕ/ г или КОЕ/мл)	ОКГ (КОЕ/г или КОЕ/мл)
	$10^3$	$10^2$

Рекомендуемые критерии приемлемости микробиологического качества растительных лекарственных препаратов для приема внутрь и экстрактов, используемых для их получения, приведены в общей фармакопейной статье 2.3.1.4.