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) вещества.

Присутствие определённых 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 путём соблюдения требований по надлежащей производственной практике на разных этапах производства, хранения и транспортирования.

Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств проводят в соответствии с методами, приведёнными 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 подсчёте 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 подсчётов 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 приёма внутрь	10^3	10^2	Отсутствие *Escherichia coli* (1 г или 1 мл)
Водные лекарственные препараты для приёма внутрь	10^2	10^1	Отсутствие *Escherichia coli* (1 г или 1 мл)
Ректальный	10^3	10^2	–
На слизистую оболочку ротовой полости. Накожный, в том числе, на волосы, ногти (наружное применение). Назальный. В наружный слуховой проход (аурикулярный).	10^2	10^1	– Отсутствие *Staphylococcus aureus* (1 г или 1 мл) – Отсутствие *Pseudomonas aeruginosa* (1 г или 1 мл)
Вагинальный	10^2	10^1	– Отсутствие *Pseudomonas aeruginosa* (1 г или 1 мл) – Отсутствие *Staphylococcus aureus* (1 г или 1 мл); Отсутствие *Candida albicans* (1 г или 1 мл)
Трансдермальные пластыри (предельное содержание для одного пластыря, включая клейкую сторону и основу)	10^2	10^1	– Отсутствие *Staphylococcus aureus* (один пластырь) – Отсутствие *Pseudomonas aeruginosa* (один пластырь)
Плёнки, диспергируемые в полости рта (предельное содержание для одной плёнки)	10^2	10^1	– Отсутствие *Escherichia coli* (одна пленка) – Отсутствие *Staphylococcus aureus* (одна пленка)

			– Отсутствие *Pseudomonas aeruginosa* (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 *Staphylococcus aureus* (1 г или 1 мл) – Отсутствие *Pseudomonas aeruginosa* (1 г или 1 мл); – Отсутствие грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи (1 г или 1 мл)
Лекарственные формы для приёма внутрь, содержащие исходное сырьё природного (животного, растительного или минерального) происхождения, для которого предварительная антимикробная обработка невозможна, если уполномоченным органом разрешено ОКАМ, 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 *Salmonella (*10 г или 10 мл) – Отсутствие *Escherichia coli* (1 г или 1 мл) – Отсутствие *Staphylococcus aureus* (1 г или 1 мл)
Премиксы для лечебных кормов ветеринарного назначения с использованием вспомогательных веществ растительного происхождения, для которых антимикробная обработка невозможна	10^5	10^4	– Общее количество грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи, – не более 10^4 КОЕ (1 г или 1 мл); – Отсутствие бактерий рода S*almonella* (25 г или 25 мл) – Отсутствие *Escherichia coli* (1 г или 1 мл)

Если ни одно из испытаний, проведённых в соответствии с фармакопейными методами, не позволяет провести достоверный подсчёт 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*

	ОКАМ (КОЕ/ г или КОЕ/мл)	**ОКГ (КОЕ/г или КОЕ/мл)**
Субстанции для фармацевтического применения	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*.