2.3.19.15. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЖИВЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, для медицинского применения представляют собой лекарственные препараты, в состав которых в качестве действующего (активного) вещества входят живые микроорганизмы (бактерии или дрожжевые грибы). К таким препаратам относят, например, пробиотики.

В общей фармакопейной статье представлены основные требования, применимые к лекарственным препаратам, содержащим живые микроорганизмы, в различных лекарственных формах, предназначенных для приёма внутрь, нанесения на слизистую оболочку ротовой полости, вагинального, ректального применения.

Лекарственные препараты, содержащие живые микроорганизмы, могут включать один или несколько штаммов, принадлежащих к одному или разным видам микроорганизмов. Количество живых бактерий или дрожжевых грибов определяют путем подсчета жизнеспособных и культивируемых микроорганизмов предполагаемого(ых) штамма(ов) (например, согласно общей фармакопейной статьи *номер «Определение концентрации клеток микроорганизмов»*).

Данная общая фармакопейная статья не распространяется на вакцины, содержащие живые бактерии, а также продукты, предназначенные для генной терапии или трансплантации фекальной микробиоты.

2. ПРОИЗВОДСТВО

2.1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Метод производства должен обеспечивать стабильное получение лекарственного препарата, сопоставимого с серией, имеющей доказанную клиническую эффективность и безопасность. Надлежащий контроль в процессе производства должен гарантировать, что процесс производства находится под контролем и обеспечивает стабильный выпуск лекарственных препаратов установленного качества.

Производство основано на системе посевных культур микроорганизмов. Методы производства должны быть разработаны с учетом поддержания жизнеспособности микроорганизмов. В лекарственный препарат могут быть добавлены стабилизаторы и другие вспомогательные вещества контролируемого микробиологического качества.

Материалы животного или человеческого происхождения, используемые в производстве пробиотиков, должны выдерживать требования общей фармакопейной статьи *2.3.1.3 Вирусная безопасность*. Процесс производства должен обеспечивать удаление или минимизацию посторонних агентов, токсичных и других примесей.

При производстве лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы, количество пассажей бактерий или дрожжевых грибов от главной посевной культуры не должно превышать количество пассажей, которое было использовано для производства лекарственного препарата, качество, безопасность и эффективность которого установлены в ходе клинических испытаний.

Стабильный производственный процесс обеспечивает качество лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы. Предельные значения как параметров процесса производства, так и для испытаний, проводимых в процессе производства и на лекарственном препарате, могут быть выражены в виде максимальных значений, минимальных значений или допустимого диапазона от установленного значения. Предельные значения параметров должны быть основаны на результатах, полученных для серий, прошедших клинические испытания, и серий, которые были использованы для подтверждения стабильности производственного процесса. Впоследствии эти предельные значения параметров должны быть уточнены с использованием статистических данных, полученных при серийном производстве.

2.2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК МИКРООРГАНИЗМА(ОВ)

Определение характеристик микроорганизма(ов) проводят на уровне штамма. Штамм, используемый для главной посевной культуры, идентифицируют по архивным данным, содержащим информацию о его происхождении, примененных манипуляциях и испытаниях, используемых для определения характеристик штамма. Определение характеристик включает установление фенотипа и генотипа штамма с использованием таких методов как макроскопические и микроскопические исследования, биохимические испытания, молекулярно-генетические испытания, секвенирование или масс-спектрометрия. Штамм должен быть стабилен по фенотипу и генотипу.

Антимикробная устойчивость и любая другая устойчивость, передаваемая от микроорганизма к соответствующей микробиоте, должна быть определена и исключена. Наличие факторов вирулентности должно быть исследовано и оценено с точки зрения безопасности.

Для лекарственных препаратов, предназначенных для приема внутрь, выживаемость микроорганизмов в кишечнике человека должна быть подтверждена испытаниями *in vitro* на устойчивость к желудочному соку и желчи.

2.3 СИСТЕМА ПОСЕВНЫХ КУЛЬТУР МИКРООРГАНИЗМОВ

Для производства лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы, используют систему посевных культур микроорганизмов. Отсутствие посторонних агентов, токсичных или других примесей для главной или рабочей посевной культур должно быть обеспечено соответствующими мерами. При замене главной посевной культуры, новая главная посевная культура должна быть полностью охарактеризована, а критичные этапы производственного процесса должны быть повторно проверены в той степени, которая необходима для подтверждения того, что не произойдет неблагоприятных изменений в качестве, безопасности и эффективности продукта.

2.4 ПИТАТЕЛЬНАЯ СРЕДА

Питательная среда должна быть стерильной и, насколько это возможно, не содержать компоненты, которые могут вызывать токсические, аллергические или другие нежелательные реакции у человека. Если включение таких компонентов в состав среды необходимо, должно быть доказано, что их остаточное количество в лекарственном препарате не оказывает негативного влияния на его безопасность.

2.5 РОСТ И СБОР БИОМАССЫ

Культивируют каждый штамм, проверяют чистоту биомассы микроорганизма (культуры) с использованием подходящих испытаний. Данные испытания могут включать в себя инокуляцию в подходящие питательные среды, изучение морфологии колоний и микроскопическое исследование. Биомассу микроорганизма собирают в установленных условиях и хранят в соответствующих условиях.

2.6 ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

При хранении промежуточных продуктов для каждого из них устанавливают срок хранения, обоснованный данными по стабильности.

Испытание на отсутствие посторонних микроорганизмов. Каждый промежуточный продукт должен соответствовать критериям, установленным для испытаний в процессе производства. Испытания проводят подходящим методом.

2.7 ГОТОВЫЙ НЕРАСФАСОВАННЫЙ ПРОДУКТ

Готовый нерасфасованный продукт может содержать один, два или несколько штаммов, принадлежащих к одному или разным видам микроорганизмов. В зависимости от лекарственной формы могут быть добавлены стабилизаторы и другие вспомогательные вещества.

2.8 ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Если лекарственный препарат, содержащий живые микроорганизмы, представляет собой водную суспензию, его разливают в стерильные упаковки с контролем первого вскрытия (*2.4.2.1*).

Лекарственный препарат должен соответствовать требованиям разделов *3. Идентификация, 4. Испытания* и *5. Количественное определение*. Испытания, предписанные для лекарственного препарата, могут быть проведены на готовом нерасфасованном продукте при условии подтверждения, что дальнейшие производственные стадии не влияют на соответствие качеству.

3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Подлинность подтверждают идентификацией каждого микроорганизма подходящим методом.

4. ИСПЫТАНИЯ

Описание. Должен соответствовать установленным требованиям для конкретного лекарственного препарата.

Контаминация микроорганизмами. Для подтверждения микробиологического качества микробиологическое исследование лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы, проводят в соответствии с методами, изложенными в общих фармакопейных статьях *номер2.6.36, номер 2.6.38*

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.

Критерии приемлемости, основанные на количестве контаминирующих аэробных микроорганизмов (КАМ) и комбинированном количестве контаминирующих дрожжевых и плесневых грибов (КГ) приведены в таблице номер-1.

Таблица номер-1 - *Критерии приемлемости микробиологического качества лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы*

Путь введения (способ применения)	КАМ* (КОЕ/г или КОЕ/мл)	КГ** (КОЕ/г или КОЕ/мл)	Виды микроорганизмов***
Неводные лекарственные препараты для приема внутрь	10^3	10^2	Отсутствие *Escherichia coli***** (1 г или 1 мл)
Водные лекарственные препараты для приема внутрь	10^2	10^1	Отсутствие *Escherichia coli***** (1 г или 1 мл)
Лекарственные препараты для вагинального применения	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)
Лекарственные препараты для применения на слизистую ротовой полости	10^2	10^1	– Отсутствие *Pseudomonas aeruginosa* (1 г или 1 мл) – Отсутствие *Staphylococcus aureus* (1 г или 1 мл)
Лекарственные препараты для ректального применения	10^3	10^2	– ****

*Если невозможно определение КАМ из-за отсутствия подходящего метода для лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы, то должно быть проведено испытание на отсутствие следующих указанных микроорганизмов, используя методы, приведенные в общей фармакопейной статье *номер 2.6.38....:* грамотрицательные бактерии, устойчивые к желчи (1 г или 1 мл), *P. aeruginosa* (1 г или 1 мл), *S. aureus* (1 г или 1 мл), *Salmonella* spp. (10 г или 10 мл). Испытания на другие патогены могут быть проведены на основе оценки риска (например, специфических загрязнителей производственной среды).

Если лекарственные препараты в качестве действующего вещества содержат E. coli, то вместо испытания на отсутствие грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи, должно быть проведено испытание на отсутствие Enterobacteriaceae и других грамотрицательных бактерий с помощью подходящих питательных сред.

**Если невозможно определение КГ из-за отсутствия подходящего метода, проводят испытание на отсутствие *C. albicans* и испытание на наличие патогенных плесневых грибов на основе оценки риска.

***Если лекарственные препараты в качестве действующего вещества содержат спорообразующие *Bacillus* spp., проводят испытание на отсутствие *Bacillus cereus* в дополнение к испытаниям, описанным в таблице.

****Если лекарственные препараты в качестве действующего вещества содержат *E. coli*, то испытание на *E. coli* должно быть заменено на другое испытание на отсутствие фекальной контаминации *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium.* Испытание на отсутствие других патогенов может быть проведено на основе оценки риска (например, патогенной *E. coli*)

В дополнение к перечисленным в таблице номер-1 микроорганизмам, на основе оценки риска могут быть проведены испытания на другие патогены (например, специфических загрязнителей производственной среды, анаэробных контаминантов (например, *Clostridia*)).

Значимость других обнаруженных микроорганизмов оценивают с точки зрения

– предполагаемого пациента (риск может быть различным для новорожденных, детей, пациентов с ослабленным иммунитетом);

– совместного применения с иммунодепрессантами, кортикостероидами;

– наличия сопутствующих заболеваний, ран, повреждений органов.

Например, может быть расширен перечень отдельных видов микроорганизмов, отсутствие которых регламентируют в предназначенных для применения у детей до года лекарственных препаратах, содержащих живые микроорганизмы.

pH (*2.1.2.3).* Должен соответствовать установленным требованиям для конкретного лекарственного препарата.

Вода (*2.1.5.12)* или **Потеря в массе при высушивании (***2.1.2.31)* или **Активность воды**. Должен соответствовать установленным требованиям для конкретного лекарственного препарата.

5. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количество живых микроорганизмов. Количество живых микроорганизмов, выраженное в КОЕ, определяют в подходящем испытании с использованием метода подсчета, например, чашечным методом или методом поверхностного посева.

Активность каждого штамма выражают в КОЕ/г, КОЕ/мл или КОЕ/единицу. Значения активности должны быть не менее установленного значения или находиться в пределах установленного диапазона.

При соответствующем обосновании активность может быть выражена в количестве жизнеспособных клеток/мл, установленном на основе определения жизнеспособных клеток.

6. ХРАНЕНИЕ

Лекарственные препараты в жидкой лекарственной форме не должны быть заморожены.

7. МАРКИРОВКА

На этикетке[1] указывают:

– наименование штамма(ов);

– путь введения (способ применения);

– условия хранения;

– срок годности;

– активность каждого штамма, выраженная в КОЕ/мл, КОЕ/г или КОЕ/единицу или жизнеспособных клетках/мл;

– название стабилизаторов и других вспомогательных веществ;

– где это применимо, для лиофилизированных лекарственных препаратов, которые должны быть восстановлены перед использованием:

  – название, состав и объем растворителя, добавляемого для восстановления;

  – условия хранения и период времени, в течение которого лекарственный препарат должен быть использован после восстановления.

[1] Распределение указаний проводят с учетом соответствующих актов Евразийской экономической комиссии