



О.В. Гунар 

## Рекомендации по составлению требований к микробиологической чистоте и стерильности лекарственных средств

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Предложены рекомендации к изложению методик оценки качества лекарственных средств по показателям «Стерильность» и «Микробиологическая чистота» согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации и Фармакопеи Евразийского экономического союза. Указанные показатели качества обязательно должны присутствовать в нормативной документации (НД) и спецификации любого лекарственного препарата (ЛП). Рассмотрены особенности составления соответствующих разделов НД. Необходимо привести и обосновать требования к качеству, ссылку на рекомендуемую методику испытания или ее описание, указать отличия от стандартной методики. Стандартизация подхода к контролю микробиологического качества ЛП позволит безошибочно выполнять испытания, получать достоверный результат и обеспечивать безопасность применения ЛП пациентами.

**Ключевые слова:** лекарственное средство; качество; стерильность; микробиологическая чистота

**Для цитирования:** Гунар О.В. Рекомендации по составлению требований к микробиологической чистоте и стерильности лекарственных средств. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):120–123. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-120-123>

O.V. Gunar 

## Recommendations on Describing the Requirements for Microbiological Quality and Sterility of Medicinal Products

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

### ABSTRACT

The paper presents recommendations on describing analytical procedures for evaluation of medicinal products in terms of sterility and microbiological quality in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and the Pharmacopoeia of the EAEU. These quality attributes should be covered in Product specification files for any medicinal product. The paper describes specific considerations for preparation of the corresponding sections of the Russian or EAEU Product specification files. It is necessary to provide and justify quality requirements, refer to or describe the recommended analytical procedure and indicate differences, if any, from the standard one. Standardisation of the approach to microbiological quality control of medicinal products will allow analysts to accurately perform the tests, get reliable results and ensure the safety of medicinal products.

**Key words:** medicinal products; quality; sterility; microbiological quality

**For citation:** Gunar O.V. Recommendations on describing the requirements for microbiological quality and sterility of medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulatorynye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):120–123. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-120-123>

Обязательными показателями качества всех лекарственных препаратов (ЛП) и фармацевтических субстанций (ФС) являются:

- «Стерильность» — для парентеральных препаратов, глазных капель и др.<sup>1</sup>,
- «Микробиологическая чистота» — для нестерильных ЛП и ФС.

Соответствие заявленным требованиям по стерильности или микробиологической чистоте является гарантией безопасности применения ЛП пациентами, поэтому при составлении проектов нормативной документации (НД) для любого ЛП текст методики, нормы и требования в соответствующих разделах НД должны быть сформулированы таким образом, чтобы выполненные испытания продемонстрировали достоверные результаты, а представленные методики позволили избежать системных ошибок.

**Требования к составлению раздела «Стерильность».** При использовании стандартных методик<sup>2</sup> следует указать рекомендуемую методику испытания, например прямой посев или мембранную фильтрацию. Нет необходимости указывать в разделе «Стерильность» сразу две методики, так как необоснованно будут потрачены образцы дорогостоящих препаратов, питательные среды, расходные материалы и трудовые ресурсы. Результат согласно требованиям должен быть один — «стерильно». Использование методики мембранной фильтрации является предпочтительным, так как позволяет повысить достоверность получаемых результатов.

При наличии каких-либо особенностей испытания образцов, например при выявлении антимикробного действия лекарственного средства, следует указать способ нейтрализации, вид мембранных фильтров, вид и количество промывной жидкости для отмывания мембраны, необходимо обозначить отличия приведенной методики от стандартного подхода и подтвердить

применимость усовершенствованных методик результатами валидационных исследований.

Одним из проблемных вопросов, рассматриваемых при составлении проектов НД производителями ЛС и при выполнении лабораторной экспертизы, является количество образца, требуемого для анализа с учетом доказательства применимости методики с использованием тест-микроорганизмов. Особенно это касается дорогостоящих препаратов, которые упакованы в индивидуальные упаковки объемом 1 мл и менее.

При расчете требуемого количества образца необходимо следовать рекомендациям Государственной фармакопеи Российской Федерации<sup>3</sup> (ГФ РФ) и Фармакопеи Евразийского экономического союза<sup>4</sup> (ЕАЭС), гармонизированным между собой, а также рекомендациям ведущих мировых фармакопей. Минимальное количество (10% или 4 единицы ЛП) возможно взять на анализ в том случае, если объем выпущенной серии составляет не более 100 единиц. Если количество единиц в серии неизвестно, то используют максимальное количество, указанное в таблице ОФС «Стерильность»<sup>5</sup>.

Срок анализа 14 сут может быть сокращен, если применяются альтернативные микробиологические экспресс-методики, реализуемые с использованием специфического оборудования. Использование для анализа альтернативных микробиологических методик следует экспериментально обосновать, выполнив валидационные исследования согласно ОФС «Валидация микробиологических методик»<sup>6</sup>.

Подобные валидационные исследования были проведены в лаборатории микробиологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России для доказательства применения альтернативной методики определения стерильности, основанной на фиксации диоксида углерода в питательной среде

<sup>1</sup> Руководство по составлению нормативной документации на препараты в лекарственных формах для парентерального применения. М.: Миттель Пресс; 2017.

<sup>2</sup> ОФС.1.2.4.0003.15. Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> ОФС 2.1.6.1. Стерильность. Фармакопея Евразийского экономического союза.

<sup>5</sup> ОФС.1.2.4.0003.15. Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

<sup>6</sup> ОФС.1.1.0021.18. Валидация микробиологических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

с использованием прибора BacT/ALERT® Dual-T (bioMérieux, Франция)<sup>7</sup>.

**Требования к составлению раздела «Микробиологическая чистота».** В данном разделе НД и в спецификации следует указать требования к качеству ЛП, так называемые критерии приемлемости в соответствии с рекомендациями:

- ГФ РФ текущего издания (ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота»),
- Фармакопеи ЕАЭС (ОФС 2.3.1.2 «Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства» и ОФС 2.3.1.4 «Требования к микробиологической чистоте фармацевтических субстанций растительного происхождения, лекарственных растительных препаратов и экстрактов, используемых для их получения»).

В соответствующий раздел НД и спецификацию могут быть включены как цифровые обозначения категорий, так и указание требуемых нормативов по качеству в соответствии со способом применения/путем введения препарата. Например, для ЛП в виде таблеток, содержащих субстанции и вспомогательные вещества синтетического происхождения, можно установить критерии приемлемости, указав или категорию (в данном случае 3А), или конкретные нормативы по предельному содержанию микроорганизмов (не более  $10^3$  КОЕ) и дрожжевых и плесневых грибов (не более  $10^2$  КОЕ) при отсутствии *Escherichia coli* в 1 г.

Введение иных, так называемых индивидуальных, нормативов допустимо, но требует обоснования.

Для фармацевтических субстанций (за исключением фармацевтических субстанций растительного происхождения) согласно Фармакопее ЕАЭС общее число аэробных микроорганизмов должно составлять не более  $10^3$  КОЕ в 1 г (мл), а общее число дрожжевых и плесневых грибов — более  $10^2$  КОЕ в 1 г (мл).

На основании анализа рисков могут быть установлены иные критерии приемлемости качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ (например, таблица 2.3.1.2.-2 ОФС

2.3.1.2 Фармакопеи ЕАЭС). При этом учитывают особенности производственного процесса и назначение ЛП, для получения которого используется фармацевтическая субстанция.

Особое внимание при установлении критериев приемлемости в отношении микроорганизмов следует уделять препаратам, применяемым в педиатрической практике. В примечании 3 к таблицам 1 и 2<sup>8</sup> и таблицам 2.3.1.2.-1 — 2.3.1.2.-2<sup>9</sup> указано, что для ЛП для детей следует установить более строгие нормы:

- в 1 г (мл) препаратов для детей (от 0 до 1 года) — не более 50 аэробных микроорганизмов, не более 10 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*;
- в 1 г (мл) лекарственных препаратов для приема внутрь для детей (старше 1 года) — не более 500 аэробных микроорганизмов, не более 50 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Однако обоснованно возникает вопрос, связанный с рекомендованными нормами для жидких ЛП на основе фармацевтических субстанций синтетического происхождения для взрослых пациентов (категория 3А). Для указанных препаратов определены более жесткие требования, а именно не более 100 аэробных микроорганизмов, не более 10 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) при отсутствии *Escherichia coli*.

Для устранения выявленного недоразумения необходимо устанавливать требования к жидким препаратам для детей с допустимым количественным содержанием микроорганизмов не выше, чем для ЛП, которые применяют взрослые пациенты. А именно: в 1 г (мл) жидких лекарственных препаратов для приема внутрь и мягких препаратов для применения местно/наружно для детей (старше 1 года) — не более 100 аэробных микроорганизмов, не более 10 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

<sup>7</sup> Рошина МВ. Применение альтернативных микробиологических методов для испытания стерильности лекарственных препаратов: дис. ... канд. фарм. наук. М.; 2018.

Sakhno NG, Gunar OV, Roshchina MV. Fungal detection using BacT/ALERT DUAL-T while sterility testing of pharmaceutical products. *Eur J Parenter Pharm Sci*. 2019;24(1):6–11.

<sup>8</sup> ОФС.1.2.4.0002.18. Микробиологическая чистота. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

<sup>9</sup> ОФС 2.3.1.2. Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства. Фармакопея Евразийского экономического союза.

В преддверии актуализации ГФ РФ в 2022 г. следует рассмотреть возможность внесения изменений в ОФС «Микробиологическая чистота» по требованиям к качеству для детских препаратов или установить критерии приемлемости по микробиологической чистоте лекарственных форм для детей в отдельной ОФС.

Также в разделе «Микробиологическая чистота» необходимо указать методику выполнения испытания с учетом данных по антимикробному действию испытуемых образцов. Если методика не отличается от стандартной, достаточно привести ссылку на используемую фармакопею. В некоторых случаях для получения достоверного результата требуются дополнительные подготовительные этапы, например нейтрализация антимикробного действия, применение специфического или неспецифического инактиватора и др. Необходимо указать и обосновать экспериментально необходимое и достаточное количество инактиватора, состав и объем промывной жидкости и условия выполнения методики мембранной фильтрации для испытания ЛП.

Количество образца, используемое при оценке качества ЛП по показателю «Микробиологическая чистота», в некоторых случаях может быть изменено в сторону уменьшения, однако это должно быть обосновано и подтверждено экспериментальными данными валидационного исследования со статистическими расчетами по параметрам, рекомендуемым согласно

ГФ РФ<sup>10</sup>. Важно отметить, что при выполнении валидационного исследования, доказывающего изменение количества образца для микробиологического анализа, следует собрать статистически достоверные результаты сравнения, полученные при испытании стандартного количества ЛП с обоснованно уменьшенным количеством образца.

Особенности учета результатов испытания, если они имеются, также должны быть указаны в НД. Например, в некоторых случаях происходит фиксируемое визуально взаимодействие ЛП с питательной средой, наблюдается помутнение жидкой среды и (или) появление вкраплений, схожих по внешнему виду с колониями микроорганизмов, выросшими на плотной питательной среде. Во избежание ложноположительных результатов, ошибок подобного рода необходимо указать на возможные сложности при учете результатов испытания по показателю «Микробиологическая чистота».

Представленные материалы имеют информационно-рекомендательный характер и позволяют:

- стандартизовать подходы к составлению разделов НД «Стерильность» и «Микробиологическая чистота» и в дальнейшем улучшить процедуру контроля качества ЛП;
- избежать дополнительных запросов от экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, тем самым сократить время проведения экспертизы и повысить качество экспертных работ.

*По всем вопросам просим пользоваться формой обратной связи, размещенной на сайте <https://www.regmed.ru/feedback.aspx>*

#### ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

**Гунар Ольга Викторовна**, начальник лаборатории микробиологии, д-р фарм. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-8356>

**Olga V. Gunar**, Head of the Microbiology Laboratory, Dr. Sci. (Pharm.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-8356>

<sup>10</sup> ОФС.1.1.0021.18. Валидация микробиологических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.