



Рекомендации по разработке методик испытания стерильности биологических лекарственных препаратов на основе фармакопейных методов

З.Е. Бердникова , А.С. Тихонова

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

 Бердникова Зинаида Евтропиевна; berdnikova@expmед.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Особенности биологических лекарственных препаратов (БЛП), связанные с их природой или составом, вызывают определенные трудности при выявлении микробной контаминации, что влияет на оценку достоверности результатов контроля стерильности БЛП. К основным проблемам проведения испытаний БЛП относятся изменение внешнего вида и физического состояния питательной среды или образца, увеличенный риск контаминации и получения ложноположительного результата при испытании методом прямого посева, затруднения при проведении процедуры фильтрации и др. При разработке производителями БЛП нормативной документации на препарат, материалов регистрационного досье (раздел валидации аналитических методик) имеется необходимость в создании адекватных и воспроизводимых методик испытания по показателю «Стерильность» на основе фармакопейных методов для конкретных препаратов (вакцины живые и инактивированные, вирусные и бактериальные, одно- и многокомпонентные, бактериофаги и интерфероны, сыворотки и иммуноглобулины). Решением указанных проблем могут служить рекомендации по разработке методик на основе фармакопейных методов прямого посева и мембранной фильтрации.

ЦЕЛЬ. Предложить основные рекомендации по разработке методик испытания стерильности биологических лекарственных препаратов на основе фармакопейных методов.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен ретроспективный анализ результатов экспертизы нормативной документации на БЛП, поступившей в испытательный центр ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России в 2021–2023 гг. Рассмотрены ключевые проблемные аспекты методик, изложенных в разделе «Стерильность» в нормативных документах, и представлены способы их решения. Предложены следующие рекомендации: при испытании препаратов крови методом прямого посева не рекомендуется использовать питательную среду Сабуро с низким значением pH; испытание препаратов, содержащих ртутные консерванты, проводить с использованием тиогликолевой среды при двух температурных режимах; при испытании различных групп БЛП исключить применение ватно-марлевых пробок, использовать питательные среды, разлитые в стеклянные флаконы, закрытые резиновыми пробками и завальцованные; испытание препаратов в большой первичной упаковке (от 10 мл и более) проводить методом мембранной фильтрации. При испытании БЛП методом мембранной фильтрации рекомендовано использовать растворитель и промывочную жидкость, подобранные в результате проведения валидационных испытаний, а также установить максимально возможный объем препарата, фильтруемый через один мембранный фильтр; при проведении испытания препаратов крови для уменьшения пенообразования проводить фильтрацию при более низкой скорости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представленные рекомендации могут служить руководством при разработке методик испытания стерильности БЛП для соответствующего раздела нормативной документации и могут быть использованы предприятиями-изготовителями, контрольными лабораториями, а также в работе экспертных организаций для унификации подхода при контроле качества БЛП по показателю «Стерильность».

Ключевые слова: стерильность; биологический лекарственный препарат; нормативная документация; метод мембранной фильтрации; метод прямого посева; питательные среды; контаминация микроорганизмами

Для цитирования: Бердникова З.Е., Тихонова А.С. Рекомендации по разработке методик испытания стерильности биологических лекарственных препаратов на основе фармакопейных методов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2024;24(2):229–236. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-2-229-236>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Recommendations for the development of sterility testing procedures for biological medicinal products based on pharmacopoeial methods

Zinaida E. Berdnikova ✉, Aleksandra S. Tikhonova

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

✉ Zinaida E. Berdnikova; berdnikova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The distinctive nature and composition of biological medicinal products present certain challenges for the detection of microbial contamination, which affects the reliability of sterility control results. The main challenges associated with testing biologicals include changes in the appearance and physical properties of culture media or samples, an increased risk of contamination or false-positive results in direct inoculation tests, filtration issues, etc. When drafting product specification files and analytical method validation reports in dossiers for biologicals, manufacturers need adequate, reproducible, and pharmacopoeia-based sterility testing procedures for specific medicinal products, including live and inactivated, viral and bacterial, single- and multi-component vaccines, bacteriophages and interferons, sera and immunoglobulins. These challenges can be addressed through providing recommendations for developing analytical procedures based on compendial methods of direct inoculation and membrane filtration.

AIM. This study aimed to offer key recommendations for the development of sterility testing procedures for biologicals based on pharmacopoeial methods.

DISCUSSION. This article presents a retrospective analysis of the results of reviewing regulatory documentation for biological medicinal products submitted to the testing centre of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products in 2021–2023. Having considered major issues with the analytical procedures described in the Sterility section of regulatory submissions, the authors offer the following recommendations for addressing these issues. The authors advise against using low-pH Sabouraud culture media to test blood products by direct inoculation. Biologicals containing mercury preservatives should be tested using a thioglycolate medium at two temperature settings. When testing various biologicals, analysts should refrain from plugging vials with cotton gauze. Instead, they should pour culture media into

glass vials with rubber stoppers and crimps. Biologicals in large primary packaging (≥ 10 mL) should be tested by membrane filtration. Membrane filtration tests for biologicals should use solvents and rinsing agents selected in validation studies. It is also recommended to set the maximum volume of a biological medicinal product that can be filtered through a membrane filter. A reduction in the filtration speed is recommended to minimise foaming when testing blood products.

CONCLUSION. The recommendations presented in this article can guide the development of sterility testing procedures for inclusion in the relevant section of regulatory submissions for biologicals. Manufacturers, control laboratories, and regulatory authorities may implement these recommendations to harmonise their approach to sterility testing of biologicals.

Keywords: sterility; biological medicinal product; membrane filtration; direct inoculation; culture media; microbial contamination

For citation: Berdnikova Z.E., Tikhonova A.S. Recommendations for the development of sterility testing procedures for biological medicinal products based on pharmacopoeial methods. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2024;24(2):229–236. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-2-229-236>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D reporting No. 124022200103-5).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Некоторые особенности биологических лекарственных препаратов (БЛП), связанные с их природой или составом, могут вызывать определенные сложности при проведении испытаний на стерильность. Так, присутствующие в составе БЛП стабилизаторы (алюминия гидроксид, сквалан), консерванты (мертиолят, формальдегид) могут препятствовать выявлению микробной контаминации, что влияет на достоверность результатов контроля стерильности [1–3].

Основные требования, изложенные в Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ)¹, Фармакопее Евразийского экономического союза (ЕАЭС)², Европейской фармакопее³ и Фармакопее США⁴, не в полной мере отражают специфику проведения испытаний на стерильность отдельных групп БЛП, связанную с природой или составом препаратов, а содержат лишь общие положения по проведению испытаний.

Анализ результатов испытаний более 3000 серий 200 наименований различных групп БЛП (вакцины живые и инактивированные, вирусные и бактериальные, одно- и многокомпонентные, бактериофаги и интерфероны, сыворотки и иммуноглобулины) по показателю «Стерильность» в 2021–2023 гг. в испытательном центре (ИЦ) экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «Научный центр

экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) указывает на необходимость решения ряда проблемных практических вопросов, связанных с различной природой исследуемого образца, выбором наиболее подходящего фармакопейного метода и разработкой на его основе воспроизводимой адекватной методики контроля стерильности. К основным проблемам проведения испытаний БЛП относятся изменение внешнего вида и физического состояния питательной среды или образца, увеличенный риск контаминации и получения ложноположительного результата при испытании методом прямого посева, затруднения при проведении процедуры фильтрации и др.

Решению этих проблем будет способствовать разработка производителями БЛП верифицированной, воспроизводимой методики контроля стерильности на основе фармакопейных методов, установление порядка проведения испытания с учетом особенностей конкретного БЛП, а также подробное и последовательное изложение раздела «Стерильность» нормативной документации (НД) на препарат, материалов регистрационного досье (раздела валидации аналитических методик), что позволит повысить точность воспроизведения методики и достоверность оценки качества препарата [4].

¹ ОФС.1.2.4.0003.15 Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

² ОФС 2.1.6.1. Стерильность. Фармакопея Евразийского экономического союза.

³ 2.6.1. Sterility. European Pharmacopoeia 11th ed.

⁴ USP 43–NF 38 <71> Sterility Test.

В национальных и международных фармакопеях – ГФ РФ (ОФС.1.2.4.0003.15)⁵, Фармакопее ЕАЭС (ОФС 2.1.6.1)⁶, Европейской фармакопее⁷ и Фармакопее США⁸ регламентированы условия проведения испытаний методом прямого посева или методом мембранной фильтрации. При выборе метода и разработке методики контроля стерильности рекомендуется провести анализ природы препарата, состава и его физико-химических свойств, в том числе растворимости и способности свободно проходить через мембранные фильтры [5, 6].

При рассмотрении раздела «Стерильность» НД в ходе проведения экспертизы в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России установлено, что только 15% НД на БЛП содержат схему контроля стерильности, включающую оба фармакопейных метода. Для повышения качества испытания на стерильность и расширения возможности выбора метода в зависимости от тестируемого материала, наличия необходимого оборудования и расходных материалов (питательных сред, фильтроэлементов) рекомендуется разрабатывать схему контроля стерильности, включающую оба метода, как наиболее доступную, рациональную и обеспечивающую всесторонний подход к оценке результатов испытания [4, 7, 8].

Цель работы – предложить основные рекомендации по разработке методик испытания стерильности биологических лекарственных препаратов на основе фармакопейных методов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Метод прямого посева

При проведении экспертизы качества по показателю «Стерильность» различных БЛП методом прямого посева был выявлен ряд проблемных аспектов.

При испытании отдельной категории БЛП – высокобелковых препаратов крови и сывороток – методом прямого посева с использованием питательной среды Сабуро, обладающей низким значением pH (5,6±0,2), после внесения испытуемой пробы наблюдалось изменение внешнего вида и физического состояния питательной среды или образца, а именно, появлялись хлопья, осадок, изменение цвета,

не связанные с качеством среды или самого образца, что свидетельствует об отрицательном влиянии условий испытания на жизнеспособность возможных микроорганизмов-контаминантов, при этом достоверность полученных результатов сомнительна. Подобные явления наблюдали при испытании 13% наименований БЛП (например, Иммуноглобулиновый комплексный препарат (КИП)⁹, Габриглобин®-IgG¹⁰, Иммуноглобулин человека нормальный¹¹ и др.). Присутствие в толще питательной среды Сабуро посторонних включений и изменение цвета не позволяло наблюдать рост возможных микроорганизмов и вызывало затруднения и неопределенность при предварительном просмотре посевов и окончательном учете и интерпретации результатов контроля. Как правило, процедура испытания подобных препаратов включает пересев на свежую питательную среду для подтверждения достоверности результатов контроля.

В связи с этим при разработке методики рекомендуется исключить использование питательной среды Сабуро при проведении испытания на стерильность препаратов, вызывающих изменение внешнего вида среды, не связанное с качеством испытуемого материала¹². В этом случае испытание на стерильность рекомендуется проводить с использованием тиогликолевой или жидкой соево-казеиновой питательных сред.

Испытания БЛП, содержащих ртутные консерванты, рекомендуется проводить методом прямого посева с использованием свежеприготовленной (1–3 сут), обладающей нейтрализующими свойствами тиогликолевой среды в качестве универсальной для выявления аэробных и анаэробных бактерий и грибов, при условии соответствия ее ростовых и нейтрализующих свойств в отношении тестовых микроорганизмов, а инкубацию посевов проводить при двух температурных режимах¹³. В настоящее время, учитывая данные рекомендации, испытания стерильности 10% наименований препаратов, содержащих ртутный консервант, проводят на тиогликолевой среде при двух температурных режимах инкубации.

В действующих НД на ряд БЛП (Анатоксин стафилококковый очищенный¹⁴, КОКАВ Вакцина

⁵ ОФС.1.2.4.0003.15 Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

⁶ ОФС 2.1.6.1. Стерильность. Фармакопея Евразийского экономического союза.

⁷ 2.6.1. Sterility. European Pharmacopoeia 11th ed.

⁸ USP 43–NF 38 <71> Sterility Test.

⁹ Иммуноглобулиновый комплексный препарат (КИП). НД ЛС-001690-201218. <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁰ Габриглобин®-IgG. НД ЛС-000412-211020. <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹¹ Иммуноглобулин человека нормальный. НД ЛСР-003765/08-130617. <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹² ОФС.1.2.4.0003.15 Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

¹³ Там же.

¹⁴ Анатоксин стафилококковый очищенный. НД Р N000648/01-200120. <https://grls.rosminzdrav.ru>

антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная¹⁵, Вакцина Е сыпнотифозная комбинированная живая (ЖКСВ-Е)¹⁶ и др.) методика испытания предусматривает использование питательных сред, разлитых в емкости (пробирки), укупоренные ватно-марлевыми пробками, предназначенные для внесения, как правило, одного испытуемого образца небольшого объема (1–2 мл). Процедура укупорки и внесения испытуемого образца является критической точкой испытания, увеличивающей риск контаминации и получения ложноположительного результата.

В этом случае рекомендуется предусмотреть в методике испытаний использование питательных сред, разлитых в стеклянные флаконы большого объема, закрытые резиновыми пробками и завальцованные, что сокращает количество емкостей с питательными средами, снижает риск контаминации и повышает надежность испытания. Кроме того, рекомендуется высевать содержимое каждого образца или общую объединенную пробу, полученную в отдельной емкости или шприце большого объема (20–50 мл), непосредственно в емкость с питательной средой и внесение образца проводить через «окошко» алюминиевого колпачка, осторожно перемешивая до равномерного распределения препарата в питательной среде, исключая риск контаминации из внешней среды¹⁷.

Ретроспективный анализ результатов экспертизы НД (первичные данные, протоколы валидации) на препараты за последние три года показал, что в 50% случаев процедура испытания БЛП включала один метод прямого посева и 15% из этих случаев составляли препараты в жидкой лекарственной форме в емкостях большого объема, от 10 мл и более (Сыворотка противогангренозная поливалентная лошадиная очищенная концентрированная¹⁸, 10 мл; Иммуновенин®¹⁹, 25 мл; Габриглобин®-IgG²⁰, 25 мл и 50 мл; Бактериофаги специфичные к *Pseudomonas aeruginosa*²¹, 1000 мл). Учитывая, что согласно

требованиям ГФ РФ (ОФС.1.2.4.0003.15²²) для проведения испытания используют не весь материал, а только 1/2 объема первичной упаковки, что уменьшает выборку, испытание методом прямого посева следует считать малоинформативным. Кроме того, процедура испытания методом прямого посева перечисленных препаратов, выпускаемых большими сериями, весьма трудоемка и экономически нецелесообразна, поскольку требует использования значительно количества емкостей и питательных сред. Так, например, для проведения испытания 20 емкостей препарата объемом упаковки 25 мл методом прямого посева в соотношении 1:20 потребуется 480 пробирок с объемом питательной среды 20 мл или 48 флаконов с объемом среды 200 мл. В этом случае при анализе БЛП в большой первичной упаковке (от 10 мл и более) по показателю «Стерильность» рекомендуется разработать и верифицировать методику, включающую метод мембранной фильтрации²³.

Метод мембранной фильтрации

Возможность использования метода мембранной фильтрации для испытания стерильности определяется природой, составом испытуемого образца, его способностью растворяться и проходить через мембранные фильтры с диаметром пор 0,45 мкм [5]. Следует отметить, что производители в 35% случаев включают этот метод в схему испытания по показателю «Стерильность». Однако основные проблемы, выявляемые экспертами ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России при испытании методом мембранной фильтрации, касаются затруднений при проведении процедуры фильтрации.

Выполнение процедуры фильтрации согласно методике, изложенной в НД, трудновыполнимо, что связано с использованием неподходящего растворителя, неверной температуры, неуставленного времени растворения, а также высокой белковой нагрузки на мембрану (Киевиг®²⁴, Вилате® Нео²⁵, ОКТАПЛЕКС®²⁶).

¹⁵ КОКАВ Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная. НД ЛС-001202-290817. <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁶ Вакцина Е сыпнотифозная комбинированная живая (ЖКСВ-Е). НД ЛП-№(002662)-(РГ-РУ)-300623. <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁷ Порядок проведения испытания биологических лекарственных препаратов на стерильность. Методические рекомендации. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. М.; 2022.

¹⁸ Сыворотка противогангренозная поливалентная лошадиная очищенная концентрированная. НД ЛП-№(001261)-(РГ-РУ)-270922. <https://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁹ Иммуновенин®. НД ПН000296/01-310117. <https://grls.rosminzdrav.ru>

²⁰ Габриглобин®-IgG. НД ЛС-000412-211020. <https://grls.rosminzdrav.ru>

²¹ Бактериофаги специфичные к *Pseudomonas aeruginosa*. ФС-002385-05122. <https://grls.rosminzdrav.ru>

²² ОФС.1.2.4.0003.15 Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

²³ Там же.

²⁴ Киевиг®, Такеда Мануфакчуриг Австрия АГ, НД ЛП-004856-170622. <https://grls.rosminzdrav.ru>

²⁵ Вилате® Нео, Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х., Австрия, НД ЛП-007434-220921. <https://grls.rosminzdrav.ru>

²⁶ ОКТАПЛЕКС®, Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х., НД ЛП-004107-300117. <https://grls.rosminzdrav.ru>

В этих случаях при разработке методики испытания методом мембранной фильтрации и описании процедуры растворения лиофилизированных образцов БЛП рекомендуется предусмотреть использование растворителя в соответствии с инструкцией по применению или других подходящих жидкостей, не обладающих антимикробным действием, рекомендованных ГФ РФ (ОФС.1.2.4.0003.15)²⁷, а также предусмотреть увеличение времени растворения труднорастворимых образцов или использование растворителя, нагретого до температуры не выше 44–45 °С²⁸. Также в методике необходимо указать максимально возможный объем пробы, фильтруемый через один мембранный фильтр, определить количество мембранных фильтров, необходимое для испытания отобранных образцов.

Для увеличения скорости фильтрации вязких белковых препаратов рекомендуется предварительно развести испытуемый образец. Разведение следует готовить непосредственно в канистрах для фильтрации или в отдельной стерильной емкости в установленном соотношении, используя стерильную промывочную жидкость.

При проведении испытаний БЛП в ходе экспертизы на этапе фильтрации некоторых образцов препаратов, содержащих в составе стабилизаторы (алюминия гидроксид, сквалан) или консерванты (формальдегид), возникали проблемы, связанные с образованием на поверхности мембранных фильтров плотного труднопроницаемого осадка/«пласта», затрудняющего фильтрование и отмывку (АДАСЕЛЬ®²⁹, Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая³⁰) или образование в толще питательной среды мутности при использовании недостаточного количества промывочной жидкости (Конвасэл®³¹).

В этом случае при разработке методики испытания рекомендуется экспериментально определить и указать количество мембранных фильтров, необходимых для фильтрации отобранных образцов, с учетом особенностей

испытуемого материала и упаковки препарата. В ходе верификации методики испытания необходимо подобрать промывочную жидкость, определить ее объем и количество циклов промывки, обеспечивающих устранение потенциального антимикробного действия, восстановление значения pH и освобождение мембранных фильтров от испытуемой пробы препарата³².

При испытании образцов БЛП, относящихся к препаратам крови (Иммуноглобулин Сигардис МТ³³, Иммуновенин®³⁴, Иммуноглобулин антирабический³⁵), процедура фильтрации сопровождалась нежелательным явлением – пенообразованием, которое приостанавливало ход фильтрации и не устранялось в процессе отмывки, что затрудняло внесение питательных сред в канистры для фильтрации.

В связи с этим при разработке методики испытания стерильности препаратов крови методом мембранной фильтрации для уменьшения явления пенообразования рекомендуется предусмотреть проведение фильтрации при более низких значениях.

Рекомендации к содержанию раздела «Стерильность» нормативной документации

В случае применения метода прямого посева рекомендуется привести подробное и последовательное описание методики, условия проведения испытания, сведений об антимикробном действии препарата, способах его устранения и в разделе «Стерильность» НД указать следующую информацию³⁶:

- наименование используемых питательных сред;
- количество испытуемого материала или образцов препарата, необходимое для проведения испытания с учетом объема серии и упаковки;
- наименование растворителя и условия растворения лиофилизованного образца;
- количественное соотношение испытуемой пробы и питательной среды;
- обоснование пересева на 5–7 сут инкубации в случае посева мутных препаратов или вызывающих помутнение питательных сред;

²⁷ ОФС.1.2.4.0003.15 Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

²⁸ ОФС.42.0066.07 Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII изд. Т. 1; 2007.

²⁹ АДАСЕЛЬ®. НД ЛП-№(004364)-(РГ-РУ)-220124. <https://grls.rosminzdrav.ru>

³⁰ Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая. НД Р N000738/01-190218. <https://grls.rosminzdrav.ru>

³¹ Конвасэл® Вакцина субъединичная рекомбинантная для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. НД ЛП-007967-180322. <https://grls.rosminzdrav.ru>

³² Порядок проведения испытания биологических лекарственных препаратов на стерильность. Методические рекомендации. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. М.; 2022.

³³ Иммуноглобулин Сигардис МТ. НД ЛП-003709-021120. <https://grls.rosminzdrav.ru>

³⁴ Иммуновенин®. НД РN000296/01-310117. <https://grls.rosminzdrav.ru>

³⁵ Иммуноглобулин антирабический. НД ЛСР-010494/08-240418. <https://grls.rosminzdrav.ru>

³⁶ Порядок проведения испытания биологических лекарственных препаратов на стерильность. Методические рекомендации. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. М.; 2022.

³⁷ ОФС.1.2.4.0003.15 Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

- количественное соотношение отобранной пробы и питательной среды при пересеве;
- возможные изменения внешнего вида питательной среды в зоне посева и при пересеве в период инкубации при предварительном и окончательном учете результатов испытания;
- в случае отклонений от процедуры учета результатов, изложенной в ГФ РФ (ОФС.1.2.4.0003.15)³⁷, рекомендуется привести подробное описание порядка учета, позволяющее правильно интерпретировать результаты испытания.

В случае применения метода мембранной фильтрации рекомендуется в разделе «Стерильность» НД указать следующую информацию³⁸:

- наименование используемых питательных сред;
- количество испытуемого материала или образцов препарата, необходимое для проведения испытания, с учетом объема серии и упаковки;
- наименование растворителя и условия растворения лиофилизированного образца;
- наименование промывочной жидкости;
- необходимость разведения испытуемой пробы (с указанием соотношения) перед фильтрацией;
- максимально допустимый объем испытуемого

образца, фильтруемый через один мембранный фильтр;

- наименование и объем промывочной жидкости (количество циклов отмывки), используемый для смачивания и отмывки одного (каждого) мембранного фильтра;
- в случае отклонений от процедуры учета результатов, изложенной в ГФ РФ (ОФС.1.2.4.0003.15)³⁹, рекомендуется привести подробное описание порядка учета, позволяющее правильно интерпретировать результаты испытания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены рекомендации по разработке производителями биологических лекарственных препаратов методик испытания стерильности препаратов на основе фармакопейных методов, позволяющие унифицировать подход к контролю качества препаратов по показателю «Стерильность».

Рекомендации могут быть использованы предприятиями-изготовителями, контрольными лабораториями, экспертными организациями и учитываться при разработке методик испытаний различных по своим свойствам биологических лекарственных препаратов.

Литература/References

1. Молдагулова СУ, Калимолда ЭЖ, Садикалиева СО, Токкарина ГБ, Воронина ЕП, Еспембетов БА и др. Оценка микробиологических методов определения стерильности иммунобиологических препаратов. *Биобезопасность и биотехнология*. 2022;(12):56–66. Moldagulova SU, Kalimolda EZ, Sadikalievya SO, Tokkarina GB, Voronina EP, Espembetov BA, et al. Microbiological control of water quality for the production of biological products. *Biosafety and Biotechnology*. 2022;(12):56–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.58318/2957-5702-2022-12-56-66>
2. Bertoletti da Silva S, Rebello Lourenço F. Risk of false compliance/non-compliance decisions for sterility test due to false-negative and false-positive test results. *Chemometr Intell Lab Syst*. 2020;200:104005. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2020.104005>
3. Camaró-Sala ML, Martínez-García R, Olmos-Martínez P, Catalá-Cuenca V, Ocete-Mochón MD, Gimeno-Cardona C. Validación y verificación analítica de los métodos microbiológicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(7):e31–6 (In Span.). <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.11.010>
4. Mukherjee S, Mukherjee S, Mahto R, Basu D, Javed R, Goel G, et al. Importance and results of sterility testing of various products in a microbiology laboratory of eastern India. *Indian J Med Microbiol*. 2022;40(1):138–40. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.10.008>
5. Суханова СМ, Бердникова ЗЕ. Разработка подходов к проведению испытания гетерологичных сывороточных препаратов по показателю «Стерильность» методом мембранной фильтрации. *БИОпрепараты. Профи-*
6. Кулешова СИ, Процак СА, Романюк ГЮ, Лисунова СА, Семенова ЕН. Оценка возможности выявления микробной контаминации антимикробных препаратов методом фильтрации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(11–12):4–8. Kuleshova SI, Protsak SA, Romanyuk GYu, Lisunova SA, Semenova EN. Evaluation of the possibility of detecting microbial contamination of microbial drugs via filtration. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(11–12):4–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-11-12-4-8>
7. Суханова СМ, Тихонова АС, Бердникова ЗЕ. Анализ подходов к проведению испытания вакцин для профилактики COVID-19 по показателю «Стерильность». *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(1):65–75. Sukhanova SM, Tikhonova AS, Berdnikova ZE. Analysis of approaches to sterility testing of COVID-19 prevention vaccines. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(1):65–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-1-65-75>
8. Tidswell EC, Agalloco JP, Tirumalai R. Sterility assurance-current and future state. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2022;76(3):263–77. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2020.012526>

³⁸ Порядок проведения испытания биологических лекарственных препаратов на стерильность. Методические рекомендации. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. М.; 2022.

³⁹ ОФС.1.2.4.0003.15 Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **З.Е. Бердникова** – концепция исследования, написание текста рукописи, утверждение окончательной версии статьи для публикации; **А.С. Тихонова** – анализ и обобщение данных литературы, написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **Z.E. Berdnikova** conceptualised the study, drafted the manuscript, and approved the final version for publication. **A.S. Tikhonova** analysed and summarised literature data and drafted the manuscript.

Об авторах / Authors

Бердникова Зинаида Евтропиевна, канд. биол. наук / **Zinaida E. Berdnikova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9865-4250>

Тихонова Александра Сергеевна / **Aleksandra S. Tikhonova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7281-1249>

Поступила 03.04.2024

После доработки 07.05.2024

Принята к публикации 21.06.2024

Received 3 April 2024

Revised 7 May 2024

Accepted 21 June 2024