5.1.3 ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИМІКРОБНИХ КОНСЕРВАНТІВ

Якщо фармацевтичний препарат сам по собі не має достатньої антимікробної активності, до його складу можуть бути уведені антимікробні консерванти, що особливо важливо для препаратів у формі водних розчинів. Оскільки мікробне забруднення може викликати інфікування пацієнта або псування препарату, антимікробні консерванти призначені для запобігання розмноженню мікроорганізмів або обмеження мікробної забрудненості лікарського засобу в процесі зберігання та застосування, особливо у випадку використання багатодозових упаковок. Антимікробні консерванти не мають використовуватися як альтернатива належній виробничій практиці.

Ефективність антимікробного консерванта може посилюватися або послаблюватися в результаті взаємодії з діючою речовиною або іншими компонентами препарату, а також з пакувальними або закупорювальними матеріалами. ◤Тому протягом терміну придатності потрібно контролювати антимікробну активність препарату в його остаточній упаковці (контейнері), з метою доказу того, що вона не знижується у процесі зберігання. ◢ Для такого контролю можуть бути використані зразки, добуті з ◤остаточної упаковки (контейнера)◢ безпосередньо перед випробуванням.

На стадії розробки фарамцевтичного препарату треба довести, що антимікробна активність самого препарату або за необхідності препарату з добавкою придатного консерванта(ів) забезпечує належний захист від небажаних ефектів, які можуть бути результатом мікробного забруднення препарату або розмноження в ньому мікроорганізмів у процесі зберігання та використання.

Випробування ефективності антимікробних консервантів може бути проведене, як описано нижче. Дане випробування не призначене для рутинного контролю.

ВИПРОБУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИМІКРОБНИХ КОНСЕРВАНТІВ

Для проведення випробування у препараті, що знаходиться, де це можливо, у його ◤остаточній упаковці (контейнері)◢, вносять зазначену нижче кількість придатних тест-мікроорганізмів і зберігають інокульовані зразки за температури зазначеної нижче. Через певні проміжки часу з інокульованих зразків відбирають проби та визначають в них число мікроорганізмів.

Ефективність консервантів у препараті вважають задовільною, якщо за умов проведення випробування у разі зберігання інокульованих зразків за заданої температури та протягом зазначених проміжків часу спостерігається значне зменшення або не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів, у залежності від вимог до препарату. Критерії оцінки, що демонструють зменшення числа мікроорганізмів за певний період часу, залежать від потрібного ступеня захисту препаратів (див. Таблицю 5.1.3.-1/2/3).

Тест-мікроорганізми

Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027; NCIMB 8626; CIP 82.118.
Staphylococcus aureus	ATCC 6538; NCTC 10788; NCIMB 9518; CIP 4.83.
Candida albicans	ATCC 10231; NCPF 3179; IP 48.72.
Aspergillus brasiliensis	ATCC 16404; IMI 149007; IP 1431.83.

Під час випробування використовують монокультури перелічених мікроорганізмів. Де доречно, використовують також мікроорганізми, які можуть являти ймовірне мікробне забруднення препарату. Наприклад, під час випробування усіх препаратів для орального застосування рекомендується використовувати *Escherichia coli* (ATCC 8739; NCIMB 8545; CIP 53. 126), а під час випробування препаратів для орального застосування, що містять високі концентрації цукру, – *Zygosaccharomyces rouxii* (NCYC 381; IP 2021. 92).

Приготування інокуляту

Під час підготовки до проведення випробування свіжовирощену вихідну культуру кожного із зазначених тест-мікроорганізмів пересівають на поверхню густого соєво-казеїнового живильного середовища (*2.6.12*) у разі вирощування бактерій або густого живильного Сабуро-декстрозного середовища без додавання антибіотиків (*2.6.12*) у разі вирощування грибів. Культури бактерій інкубують за температури від 30 °С до 35 °С від 18 год до 24 год; культуру *C. albicans* інкубують за температури від 20 °С до 25 °С протягом 48 год; культуру *A. brasiliensis* – за температури від 20 °С до 25 °С протягом одного тижня або до одержання добре розвинутих спор. Для досягнення мікроорганізмом його оптимального стану можуть бути потрібні пересівання, однак рекомендується обмежитися мінімально можливим їх числом.

Для приготування суспензій бактеріальних культур і культури *C. albicans* мікробну масу змивають з поверхні живильного середовища стерильною суспендуючою рідиною, що містить 9 г/л *натрію хлориду P*, та переносять у придатну посудину. Потім за допомогою тієї самої рідини доводять вміст мікроорганізмів до 10^8 колонієутворюючих одиниць (КУО) у мілілітрі. Для приготування суспензії культури *A. brasiliensis* використовують стерильну суспендуючу рідину, що містить 9 г/л *натрію хлориду P* і 0.5 г/л *полісорбату 80 P,* і за її допомогою доводять вміст спор до 10^8 КУО у мілілітрі.

З кожної суспензії негайно відбирають придатний зразок і визначають число КУО у 1 мл кожної суспензії методом прямого висівання на чашки або методом мембранної фільтрації *(2.6.12*). Одержане