



О.В. Шаповалова ,
Н.П. Неугодова 

Методология расчета нормы предельного содержания бактериальных эндотоксинов

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

При составлении нормативной документации на лекарственные препараты для парентерального применения и фармацевтические субстанции, предназначенные для их производства, обязательным требованием является включение показателя, нормирующего содержание пирогенных примесей, — «Бактериальные эндотоксины». Экспертами ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России предложены рекомендации по расчету и выбору нормы предельного содержания бактериальных эндотоксинов, что позволит заявителям включать в проекты нормативных документов корректные требования по предельному содержанию бактериальных эндотоксинов в лекарственных средствах. Представленный алгоритм выбора норм позволит в максимальной степени снизить риск пирогенных реакций у пациентов и обеспечить безопасность применения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: норма предельного содержания; бактериальные эндотоксины; пирогенная доза; максимальная доза; режим дозирования

Для цитирования: Шаповалова О.В., Неугодова Н.П. Методология расчета нормы предельного содержания бактериальных эндотоксинов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(1):110–111. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-110-111>

O.V. Shapovalova ,
N.P. Neugodova 

Methodology for Calculating Bacterial Endotoxin Limits

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

ABSTRACT

Product specification files for parenteral medicines, as well as for active ingredients used in their production, have to include the “Bacterial endotoxins” parameter that controls the content of pyrogenic impurities. The experts of the Federal State Budgetary Institution “Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products” of the Ministry of Health of the Russian Federation proposed recommendations for calculation and selection of the bacterial endotoxin limit, which will help applicants to include correct requirements for bacterial endotoxin limits in their product specification files. The proposed algorithm for the selection of bacterial endotoxin limits will make it possible to reduce the risk of pyrogenic reactions in patients and ensure safe use of medicinal products.

Key words: limit; bacterial endotoxins; pyrogenic dose; maximum dose; dosing regimen

For citation: Shapovalova O.V., Neugodova N.P. Methodology for calculating bacterial endotoxin limits. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(1):110–111. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-110-111>

«Бактериальные эндотоксины» — один из важнейших показателей качества, определяющий безопасность применения лекарственных препаратов для парентерального применения, благодаря нормированию содержания пирогенных примесей. Норма предельного содержания бактериальных эндотоксинов (ПС БЭ) для лекарственных препаратов, а также фармацевтических субстанций рассчитывается по формуле, приведенной в ОФС.1.2.4.0006.15 «Бактериальные эндотоксины», с учетом рекомендации дозирования готовой лекарственной формы:

$$\text{ПС БЭ} = K/M, \quad (1)$$

где ПС БЭ — предельное содержание бактериальных эндотоксинов, ЕЭ/мг, ЕЭ/мл, ЕЭ/МЕ или ЕЭ/ЕД; K — пороговая пирогенная доза из расчета на единицу массы тела человека, которая при данном пути введения не вызывает пирогенной реакции, ЕЭ/кг/ч. Для всех парентеральных путей введения, за исключением интратекального, K составляет 5 ЕЭ на 1 кг/ч. При интратекальном пути введения K составляет 0,2 ЕЭ на 1 кг/ч;

M — максимальная доза лекарственного препарата для данного пути введения, которая вводится в течение часа человеку со средней массой тела 70 кг и выражается мг, мл, ЕД или МЕ. Для выбора значения величины M руководствуются инструкцией по медицинскому применению препарата. Для фармацевтической субстанции также рассматривают инструкцию по медицинскому применению препарата, для производства которого используется данная субстанция.

Для отдельных групп лекарственных препаратов предусмотрены другие формулы расчета нормы ПС БЭ.

Для радиофармацевтических препаратов, вводимых парентерально:

$$\text{ПС БЭ} = 175 \text{ ЕЭ}/V, \quad (2)$$

для радиофармацевтических препаратов, вводимых интратекально:

$$\text{ПС БЭ} = 14 \text{ ЕЭ}/V, \quad (3)$$

где V — максимальная рекомендованная доза, мл. Для препаратов, дозирование которых осуществляется из расчета на единицу площади поверхности тела человека при расчете по формуле (1) величина $K = 100 \text{ ЕЭ}/\text{м}^2$, при этом дозу M выражают в мг/м².

Проекты НД, представляемые заявителями на экспертизу, в ряде случаев содержат некорректные требования к содержанию БЭ, несмотря на наличие формул расчета ПС БЭ

в ОФС.1.2.4.0006.15. Так, например, заявленная норма ПС БЭ может не соответствовать уровню безопасного применения препарата или, наоборот, в проектах НД регламентируются более строгие требования к качеству, в результате чего могут возникнуть сложности при определении БЭ из-за наличия мешающих факторов. Наиболее часто это объясняется неправильной интерпретацией дозирования препарата. Поэтому необходимо выполнить следующий алгоритм действий:

- 1) провести анализ режима дозирования лекарственного препарата;
- 2) провести анализ режима дозирования аналогичных препаратов и информации, приведенной в типовых клинко-фармакологических статьях (ТКФС) государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС);
- 3) сравнить полученные расчетные величины с нормами ПС БЭ на аналогичные лекарственные средства, указанными в ведущих фармакопеех мира (Европейская фармакопея, фармакопея США, Великобритании и Японии), а также в Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ);

- 4) выбрать и утвердить нормы ПС БЭ с наименьшим значением как наиболее надежный критерий контроля качества лекарственного средства. В качестве примера рассмотрим субстанцию цефтриаксон и лекарственный препарат, содержащий это же активное вещество. С учетом режима дозирования данного лекарственного препарата («При бактериальном менингите у детей начальная доза составляет 100 мг/кг 1 раз в сутки») норма должна составлять — «не более 0,05 ЕЭ/мг цефтриаксона» ($K/M = 5 \text{ ЕЭ}/\text{кг} : 100 \text{ мг}/\text{кг} = 0,05 \text{ ЕЭ}/\text{мг}$). В Фармакопее США для субстанции и препарата предусмотрено содержание БЭ «не более 0,2 ЕЭ/мг цефтриаксона». В данном случае следует установить норму, рассчитанную с учетом максимальных доз. Такое же значение согласовано и принято в ГФ РФ (ФС.2.1.0213.18 «Цефтриаксон натрия»).

Представленный алгоритм позволит в максимальной степени снизить у пациентов риск побочных реакций, вызванных пирогенными примесями, и гарантировать безопасность применения лекарственных препаратов.

По всем вопросам просим пользоваться формой обратной связи, размещенной на сайте

<https://www.regmed.ru/feedback.aspx>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шаповалова Ольга Владимировна, ведущий эксперт лаборатории фармакологии, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0305-7769>

Неугодова Наталия Петровна, начальник лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8615-952X>

Olga V. Shapovalova, Leading expert of the Pharmacology Laboratory, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0305-7769>

Natalya P. Neugodova, Head of the Pharmacology Laboratory, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8615-952X>