

2.6.38. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЖИВЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ В КАЧЕСТВЕ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ: ИСПЫТАНИЯ НА НАЛИЧИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

Испытания, описанные в данной общей фармакопейной статье, позволяют определять отсутствие или предельное содержание отдельных видов микроорганизмов в биологическом лекарственном препарате, содержащем живые микроорганизмы в качестве активных фармацевтических субстанций (БПЖМ). Испытания могут применяться для подтверждения соответствия активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, содержащих живые микроорганизмы установленным требованиям по микробиологической чистоте.

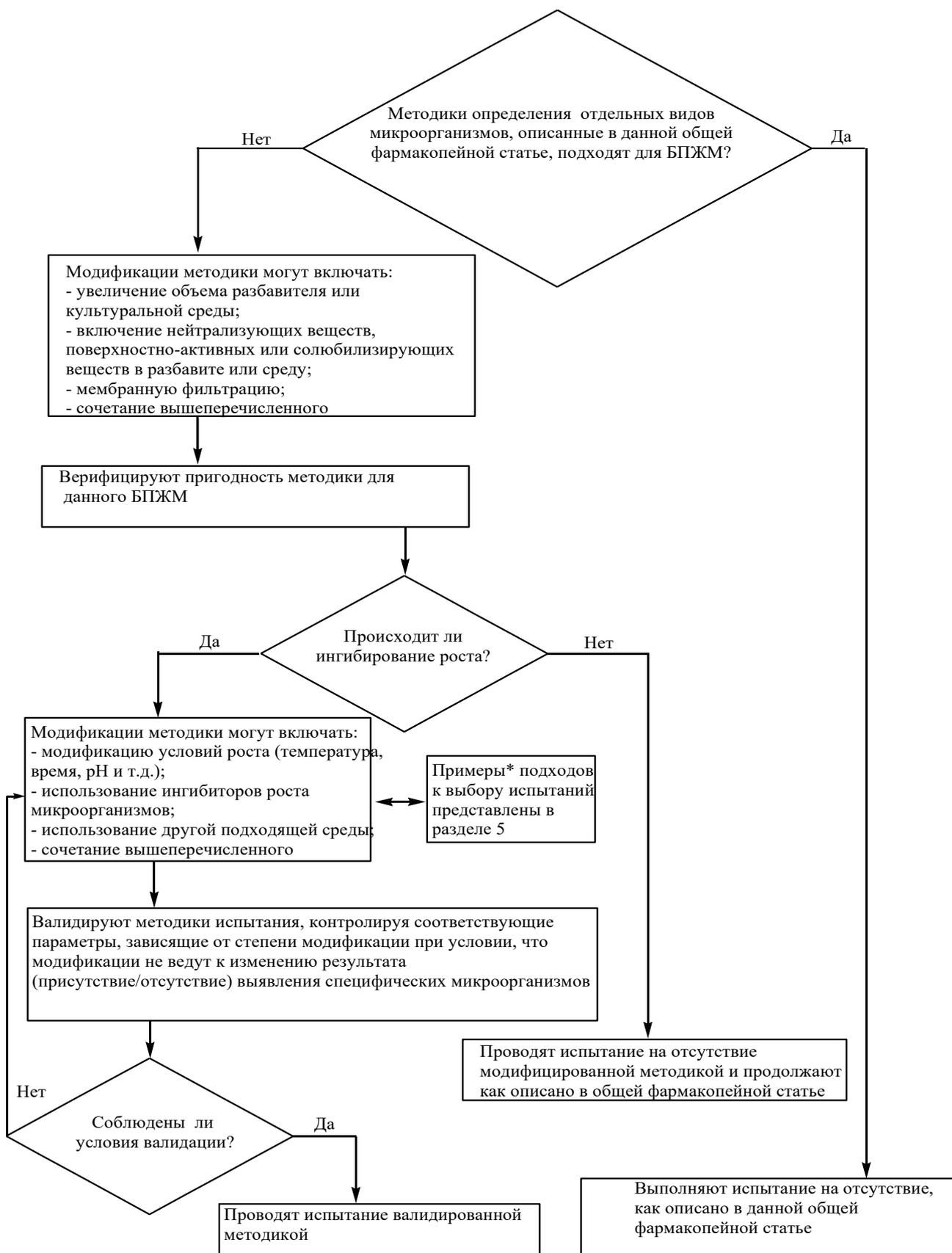
Альтернативные микробиологические методики, включая автоматизированные методы, могут быть использованы в том случае, если доказана их эквивалентность фармакопейной методике.

1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Приготовление образцов осуществляют так, как описано в общей фармакопейной статье **2.6.36 Микробиологические испытания биологических лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы в качестве активных фармацевтических субстанций: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов.**

Если БПЖМ, препятствует выявлению контаминации микроорганизмами, то необходимо следовать схеме принятия решений, приведенной на рисунке **2.6.38.-1.**

Если компоненты лекарственного препарата, отличные от активной фармацевтической субстанции (микроорганизма), обладают ингибирующим действием, то его удаляют до такой степени, насколько это возможно, или нейтрализуют, как описано в общей фармакопейной статье **2.6.36 Микробиологические испытания биологических лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы в качестве активных фармацевтических субстанций: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов.**



* Этот раздел является информационным. При соответствующем обосновании допускаются и иные подходы

Рисунок 2.6.38.-1. – Схема принятия решений по методикам определения контаминации микроорганизмами

Если для приготовления испытуемого образца используют поверхностно-активные вещества, то должно быть подтверждено

отсутствие их токсичности для определяемых микроорганизмов-контаминантов и их совместимость с применяемыми инактиваторами как описано в общей фармакопейной статье **2.6.36 Микробиологические испытания биологических лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы в качестве активных фармацевтических субстанций: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов.**

2. ПРОВЕРКА РОСТОВЫХ И ИНГИБИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД, ПРИГОДНОСТИ МЕТОДА И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ КОНТРОЛИ

Возможность обнаружения контаминации отдельными видами микроорганизмов в присутствии БПЖМ, должна быть доказана. Пригодность методики должна быть подтверждена, если в процедуру испытания или в лекарственный препарат вносят изменения, способные повлиять на проведение испытаний.

2.1. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ТЕСТ-ШТАММОВ

Используют стабильные стандартизированные суспензии тест-штаммов или готовят их как указано ниже. Посевную культуру, поддерживаемую при помощи специальных техник (системы посевного материала), используют так, чтобы жизнеспособные микроорганизмы, используемые для посева, проходили не более 5 пассажей от исходного посевного материала.

2.1.1. Аэробные микроорганизмы

Отдельно выращивают каждый из тест-штаммов бактерий в соево-казеиновом бульоне или на соево-казеиновом агаре при температуре 30–35 °С в течение 18–24 ч. Тест-штаммы *Candida albicans* выращивают отдельно на агаре Сабуро с глюкозой или бульоне Сабуро при температуре 20–25 °С в течение 2–3 сут.

– *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, NCINB 9518, CIP 4.83 или NBRC 13276;

– *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, NCINB 8626, CIP 82.118 или NBRC13275;

– *Escherichia coli* такие как ATCC 8739, NCINB 8545, CIP 53.126 или NBRC 3972;

– *Salmonella enterica* подвид *enterica* серотип *Typhimurium*, такие как ATCC 14028 или как альтернативные *Salmonella enterica* подвид *enterica* серотип *Abony* такие как NBRC 100797, NCTC 6017 или CIP 80.39;

– *Candida albicans* такие как ATCC 10231, NCPF 3179, IP 48.72 или NBRC 1594.

Для приготовления суспензий используют буферный раствор натрия хлорида и пептона с рН 7,0 или фосфатный буферный раствор с рН 7,2. Приготовленную суспензию используют в течение 2 ч или в течение 24 ч (в случае хранения при температуре 2–8 °С).

2.1.2. Анаэробные микроорганизмы

Клостридии. Используют штаммы *Clostridium sporogenes* такие как ATCC 11437 (NBRC 14293, NCIMB 12343, CIP 100651) или ATCC 19404 (NCTC 532 или CIP 79.03) или NBRC 14293. Тест-штамм клостридий выращивают в анаэробных условиях на обогащенной среде для клостридий при температуре 30–35 °С в течение 24–48 ч. В качестве альтернативы приготовлению и последующему разведению свежей суспензии вегетативных клеток *C. sporogenes*, для посева используют стабильную суспензию спор. Стабильная суспензия спор может храниться при температуре 2–8 °С в течение всего периода времени, установленного при валидации.

2.2. ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ

Для проверки условий испытаний проводят отрицательный контроль с использованием выбранного растворителя вместо испытуемого образца. В отрицательном контроле не должно наблюдаться роста микроорганизмов. Отрицательный контроль проводят при испытании БПЖМ, как описано в разделе 3 данной общей фармакопейной статьи. При обнаружении роста микроорганизмов в отрицательном контроле необходимо проведение расследования.

2.3. ПРОВЕРКА РОСТОВЫХ И ИНГИБИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД

Проводят испытание каждой серии предварительно приготовленной среды и каждой серии среды, приготовленной из обезвоженной среды или из указанных ингредиентов.

Проверяют пригодность свойств соответствующих питательных сред, как указано в таблице 2.6.38.-1.

2.3.1. Испытания ростовых свойств жидких питательных сред

Инокулируют порцию соответствующей питательной среды, такого же объема, что будет использоваться в испытании (см. разделы 2.4 и 3 данной общей фармакопейной статьи) небольшим количеством (не более 100 КОЕ) подходящих микроорганизмов. Инкубируют при определенной температуре в течение минимального времени, указанного в испытании. Жидкая питательная среда считается пригодной к использованию, если визуально отчетливо наблюдается рост микроорганизмов, сопоставимый с ростом, полученным в ранее проведенном испытании с использованием одобренной серии среды.

2.3.2 Испытания ростовых свойств плотных питательных сред

В испытании выполняют поверхностный посев, инокулируя каждую чашку Петри подходящими микроорганизмами в количестве не более 100 КОЕ. Инкубируют при определенной температуре в течение минимального времени, указанного в испытании. Плотная питательная среда считается пригодной к использованию, если рост микроорганизмов отличается не более чем в 2 раза от ранее определенного в испытании одобренной серии среды.

2.3.3. Испытания ингибирующих свойств жидких и плотных питательных сред

Инокулируют соответствующую среду подходящими микроорганизмами в количестве не менее 100 КОЕ. Инкубируют при определенной температуре в течение самого продолжительного периода времени, указанного в испытании. Не должен наблюдаться рост тест-микроорганизма.

Таблица 2.6.38.-1. – Ростовые, ингибирующие и индикаторные свойства сред

	Среда	Свойство	Тест-штаммы
Испытания на выявление грамотрицательных бактерий, толерантных к желчи	Обогащенный бульон Мосселя для энтеробактерий	Ростовое	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>
		Ингибирующее	<i>S. aureus</i>
	Агар Мосселя (агар с глюкозой, кристаллическим фиолетовым, нейтральным красным и желчью)	Ростовое и индикаторное	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>
Испытания на <i>Escherichia coli</i>	Бульон Мак-Конки	Ростовое	<i>E. coli</i>
		Ингибирующее	<i>S. aureus</i>
	Агар Мак-Конки	Ростовое и индикаторное	<i>E. coli</i>
Испытания на <i>Salmonella</i>	Обогащенный бульон Раппапорта-Вассилиадиса для <i>Salmonella</i>	Ростовое	<i>Salmonella enterica</i> серовар <i>Typhimurium</i> или <i>Salmonella enterica</i>

			серовар <i>Abony</i>
		Ингибирующее	<i>S. aureus</i>
	Ксилоза-лизин-дезоксихолат агар	Ростовое и индикаторное	<i>Salmonella enterica</i> серовар <i>Typhimurium</i> или <i>Salmonella enterica</i> серовар <i>Abony</i>
Испытания на <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цетримидный агар	Ростовое	<i>P. aeruginosa</i>
		Ингибирующее	<i>E. coli</i>
Испытания на <i>Staphylococcus aureus</i>	Маннитно-солевой агар	Ростовое и индикаторное	<i>S. aureus</i>
		Ингибирующее	<i>E. coli</i>
Испытания на <i>Clostridia</i>	Обогащенная среда для клостридий	Ростовое	<i>C. sporogenes</i>
	Колумбийский агар	Ростовое	<i>C. sporogenes</i>
Испытания на <i>Candida albicans</i>	Бульон Сабуро	Ростовое	<i>C. albicans</i>
	Агар Сабуро с глюкозой	Ростовое и индикаторное	<i>C. albicans</i>

2.3.4. Испытания на индикаторные свойства

Выполняют методом поверхностного посева, инокулируя каждую чашку Петри микроорганизмами подходящего вида в количестве не более 100 КОЕ. Инкубируют при определенной температуре в течение минимального времени, указанного в испытании и установленного при валидации. Колонии сравнивают по внешнему виду и индикаторным реакциям с теми, что наблюдались для ранее испытанной и одобренной серии среды.

2.4. ПРОВЕРКА ПРИГОДНОСТИ МЕТОДИКИ ИСПЫТАНИЯ

Для каждого испытуемого БПЖМ, осуществляют подготовку образца как описано в соответствующем подразделе раздела 3 данной общей фармакопейной статьи. Инокулируют каждый из тест-штаммов по отдельности. В соответствующую среду добавляют каждый из тест-

штаммов при перемешивании. Используют микроорганизмы в количестве, эквивалентном не более 100 КОЕ в испытуемом БПЖМ. Инокулят не должен превышать 1 % от объема ростовой среды. Выполняют испытание как описано в соответствующем подразделе раздела 3 данной общей фармакопейной статьи, используя на каждом этапе испытания наиболее короткий инкубационный период, указанный в испытании.

Отдельные виды микроорганизмов должны быть определены по внешнему виду и индикаторным реакциям, описанным в разделе 3. Если выявляются нехарактерные колонии и реакции, методика может быть по-прежнему пригодной при условии, что все типы колоний идентифицируются при выполнении испытания.

Любая ингибирующая активность БПЖМ, относительно определяемых микроорганизмов требует модификации методики испытаний (см. рисунок 2.6.38.-1) с подтверждением пригодности методики для БПЖМ.

3. ИСПЫТАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ЖИВЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

3.1. ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ, УСТОЙЧИВЫЕ К ЖЕЛЧИ

3.1.1. Приготовление образцов и предварительная инкубация

Готовят испытуемый образец из не менее 1 г или 1 мл испытуемого БПЖМ в разведении 1:10, как описано в общей фармакопейной статье 2.6.36 *Микробиологические испытания биологических лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы в качестве активных фармацевтических субстанций: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов*, но в качестве разбавителя используют бульон на основе гидролизатов соевых бобов и казеина. Перемешивают и инкубируют при температуре 20–25 °С в течение времени, достаточного для восстановления метаболизма бактерий, но недостаточного для размножения микроорганизмов (обычно 2 ч, но не более 5 ч).

3.1.2. Испытание на отсутствие бактерий

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье, используют объем, соответствующий 1 г БПЖМ, приготовленного как описано в подразделе 3.1.1, для инокуляции в обогащенный питательный бульон Моссея для энтеробактерий. Инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 24–48 ч. Пересевают с использованием агара Моссея (с

глюкозой, кристаллическим фиолетовым, нейтральным красным и желчью). Инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 18–24 ч.

БПЖМ выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний.

3.2. *ESCHERICHIA COLI*

3.2.1. Приготовление образцов и предварительная инкубация

Готовят испытуемый образец из не менее 1 г или 1 мл испытуемого БПЖМ в разведении 1:10, как описано в общей фармакопейной статье **2.6.36 Микробиологические испытания биологических лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы в качестве активных фармацевтических субстанций: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов** и используют 10 мл или количество, соответствующее 1 г или 1 мл испытуемого БПЖМ, для инокуляции в подходящее количество (как описано в подразделе 2.4 данной общей фармакопейной статьи) соево-казеинового бульона с последующим перемешиванием. Инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 18–24 ч.

3.2.2. Селекция и пересев

Флаконт встряхивают, переносят 1 мл соево-казеинового бульона в 100 мл бульона Мак-Конки и инкубируют при температуре 42–44 °С в течение 24–48 ч. Пересевают на агар Мак-Конки при температуре 30–35 °С в течение 18–72 ч.

3.2.3. Учет и интерпретация результатов

Рост колоний свидетельствует о возможном присутствии *E. coli*. Результат подтверждают идентификационными испытаниями.

БПЖМ выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

3.3. *SALMONELLA*

3.3.1. Приготовление образцов и предварительная инкубация

Готовят испытуемый образец испытуемого БПЖМ, как описано в общей фармакопейной статье **2.6.36 Микробиологические испытания биологических лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы в качестве активных фармацевтических субстанций: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов**, и используют количество, соответствующее не менее 10 г или 10 мл, для инокуляции в подходящее количество (как описано в подразделе 2.4 данной общей фармакопейной статьи) бульона на основе гидролизатов соевых бобов и казеина, смешивают и инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 18–24 ч.

3.3.2. Селекция и пересев

Переносят 0,1 мл соево-казеинового бульона в 10 мл обогащенного бульона Раппапорта Вассилиадиса для *Salmonella* и инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 18–24 ч. Пересевают на ксилоза-лизин-дезоксихолат агар. Инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 18–48 ч.

3.3.3. Учет и интерпретация результатов

На возможное присутствие *Salmonella* указывает рост хорошо развитых красных или красных с черным центром колоний. Присутствие *Salmonella* подтверждают идентификационными испытаниями.

БПЖМ выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний описанного типа, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

3.4. PSEUDOMOMAS AERUGINOSA

3.4.1. Приготовление образцов и предварительная инкубация

Готовят испытуемый образец из не менее 1 г или 1 мл испытуемого БПЖМ в разведении 1:10, как описано в общей фармакопейной статье **2.6.36 Микробиологические испытания биологических лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы в качестве активных фармацевтических субстанций: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов**, и используют 10 мл или количество, соответствующее 1 г или 1 мл испытуемого БПЖМ, для инокуляции в подходящее количество (как описано в подразделе 2.4 данной общей фармакопейной статьи) соево-казеинового бульона с последующим перемешиванием. Инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 18–24 ч.

3.4.2. Селекция и пересев

Пересевают на цетримидный агар и инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 18–72 ч.

3.4.3. Учет и интерпретация результатов

На возможное присутствие *P. aeruginosa* указывает рост колоний. Присутствие *P. aeruginosa* подтверждают идентификационными испытаниями.

БПЖМ выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

3.5. STAPHYLOCOCCUS AUREUS

3.5.1. Приготовление образцов и предварительная инкубация

Готовят образец из не менее 1 г или 1 мл испытуемого БПЖМ в разведении 1:10, как описано в общей фармакопейной статье **2.6.36 Микробиологические испытания биологических лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы в качестве активных**

фармацевтических субстанций: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов, и используют 10 мл или количество, соответствующее 1 г или 1 мл испытуемого БПЖМ, для инокуляции в подходящее количество (как описано в подразделе 2.4 данной общей фармакопейной статьи) соево-казеинового бульона с последующим перемешиванием. Инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 18–24 ч.

3.5.2. Селекция и пересев

Пересевают на маннитно-солевой агар и инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 18–72 ч.

3.5.3. Учет и интерпретация результатов

На возможное присутствие *S. aureus* указывает рост желтых или белых колоний, окруженных желтой зоной. Присутствие *S. aureus* подтверждают идентификационными испытаниями.

БПЖМ, выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний описанного типа, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

3.6. CLOSTRIDIA

3.6.1. Приготовление образцов и предварительная инкубация

Готовят испытуемый образец из не менее 2 г или 2 мл испытуемого БПЖМ в разведении 1:10 (с минимальным общим объемом 20 мл), как описано в общей фармакопейной статье *2.6.36. Микробиологические испытания биологических лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы в качестве активных фармацевтических субстанций: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов*. Разделяют образец на 2 порции, каждая не менее 10 мл. Одну порцию нагревают при 80 °С в течение 10 мин и быстро охлаждают. Вторую порцию не нагревают.

3.6.2. Селекция и пересев

Подходящее количество (определенное, как описано в подразделе 2.4 данной общей фармакопейной статьи) обогащенной среды для клостридий засевают 10 мл или количеством, соответствующим 1 г или 1 мл испытуемого БПЖМ, каждой порции образца. Инкубируют в анаэробных условиях при температуре 30–35 °С в течение 48 ч. После инкубации проводят пересев из каждого флакона на Колумбийский агар и инкубируют в анаэробных условиях при температуре 30–35 °С в течение 48–72 ч.

3.6.3. Учет и интерпретация результатов

Анаэробный рост палочек (с эндоспорами или без них), дающих отрицательную реакцию на каталазу, свидетельствует о возможном

присутствии *Clostridia*. Присутствие *Clostridia* подтверждают идентификационными испытаниями.

БПЖМ выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний описанного типа, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

3.7. *CANDIDA ALBICANS*

3.7.1. Приготовление образцов и предварительная инкубация

Готовят испытуемый образец испытуемого БПЖМ как описано в общей фармакопейной статье 2.6.36 *Микробиологические испытания биологических лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы в качестве активных фармацевтических субстанций: общее количество контаминирующих аэробных микроорганизмов*, и используют 10 мл или количество, соответствующее не менее 1 г или 1 мл испытуемого БПЖМ, для инокуляции в 100 мл агара Сабуро с глюкозой с последующим перемешиванием. Инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 3–5 сут.

3.7.2. Селекция и пересев

Пересевают на агар Сабуро с глюкозой и инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 24–48 ч.

3.7.3. Учет и интерпретация результатов

Рост колоний свидетельствует о возможном присутствии *S. albicans*. Результат подтверждают идентификационными испытаниями.

БПЖМ выдерживает испытание, если отсутствует рост колоний, или если идентификационные испытания дают отрицательный результат.

4. ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ИСПЫТАНИЙ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ВИДЫ МИКРООРГАНИЗМОВ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Данный раздел представлен для информации. Возможно использование других подходов при наличии их обоснования.

Если обнаружение отдельного вида микроорганизма ингибируется БПЖМ, то его идентификация проводится в условиях, нейтрализующих ингибирование или ограничивающих рост микроорганизмов из БПЖМ. Модифицированное испытание на отдельные виды микроорганизмов должно быть валидировано по соответствующим валидационным характеристикам, зависящим от степени внесенных изменений, при этом должен достигаться тот же результат (наличие или отсутствие) для отдельного вида микроорганизма.

Для устранения ингибирующего действия БПЖМ и обнаружения отдельных видов микроорганизмов может быть использована

подходящая комбинация антибиотиков. Например, если БПЖМ содержат такие микроорганизмы, как *S. cerevisiae* тип *boulardii*, то для обнаружения контаминирующих *C. albicans* в предварительно обогащенные селективные среды (бульон Сабуро и агар Сабуро с глюкозой) могут быть добавлены хлорамфеникол и циклогексимид.

В качестве альтернативы могут использоваться предварительно обогащённая среда (например, буферная пептонная среда для *Salmonella*), условия испытаний, среда и условия роста, поддерживающие рост определяемых микроорганизмов и одновременно ограничивающие рост микроорганизмов БПЖМ.

БПЖМ, содержащие в качестве активной фармацевтической субстанции споры *Bacillus clausii*, испытывают на контаминацию бактериями группы, включающей в себя *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus sensu stricto*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus pseudomycooides*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus weihenstephanensis*, *Bacillus cytotoxicus*, *Bacillus toyonensis* на чашках с хромогенным селективным агаром. Время инкубации и температура зависят от конкретной среды.

Предлагаемый подход для обнаружения указанных видов бактерий рода *Bacillus* описан ниже.

Готовят испытуемый образец из не менее 1 г или 1 мл испытуемого БПЖМ в разведении 1:10, и используют 10 мл или количество, соответствующее 1 г или 1 мл испытуемого БПЖМ, для инокуляции в подходящее количество бульона на основе гидролизатов соевых бобов и казеина. Перемешивают и инкубируют при температуре 35–37 °С в течение 18–24 ч. Пересевают на селективные среды (например, агар Мосселя для указанных видов бактерий рода *Bacillus*). Для каждого испытуемого БПЖМ должны быть валидированы время и температура инкубации. Внешний вид колоний зависит от используемой среды. БПЖМ выдерживает испытание, если не выявлено колоний *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus sensu stricto*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus pseudomycooides*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus weihenstephanensis*, *Bacillus cytotoxicus*, *Bacillus toyonensis*.

Для БПЖМ, содержащих в качестве активной фармацевтической субстанции *E. coli*, используют *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* в качестве микробиологических индикаторов фекальной контаминации взамен испытания на отсутствие *E. coli*. Используют селективную или дифференцирующую хромогенную среду. Для каждого испытуемого БПЖМ должны быть валидированы время и температура инкубации. БПЖМ, выдерживает испытание, если не выявлено роста *Enterococcus spp.*

Поиск патогенных штаммов *E. coli* может быть осуществлен подходящими методами (например, молекулярными методами для обнаружения гена *stx* или *eae*) на основании оценки рисков.

5. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ РАСТВОРЫ И ПИТАТЕЛЬНЫЕ СРЕДЫ

Растворы и питательные среды, описанные в общих фармакопейных статьях 2.1.6.7. *Микробиологические испытания нестерильных лекарственных средств на наличие отдельных видов микроорганизмов* и **номер** **Питательные среды**, признаны удовлетворительными для грамотрицательных бактерий, устойчивых к желчи, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, ***Clostridia***, *Salmonella* и *C. albicans*. Другие среды могут использоваться при условии, что их пригодность подтверждена и используемый аналитический метод валидирован в соответствии с валидационными параметрами.