DOI 10.66073/ReFocus-Conf/3010067

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ И ПРОИЗВОДСТВА ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ ТАБЛЕТОК «АФЕРОЛ»

Юнусова Х.М.[1], **Илхамова Н.Б.**[1], **Касимова Шурангиз Адизжоновна**[2], **Анварова М.Ж**[1]

[1]*Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан*
[2]*Фармацевтическое предприятие ООО «SAMO», г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Аннотация: В статье представлены результаты анализа микробиологических рисков при разработке технологии нестерильных железосодержащих таблеток на основе фумарата железа (препарат «Аферол»). В ходе отработки технологического процесса определены критические точки, установлены практические числовые ориентиры по остаточной влаге и биозагрузке, проведен микробиологический контроль вспомогательных веществ и готовой продукции, а также сформулированы меры по обеспечению микробиологической чистоты в соответствии с требованиями GMP.

Ключевые слова: микробиологические риски, железосодержащие таблетки, фумарат железа, «Аферол», GMP, остаточная влага, биозагрузка, ТАМС, ТУМС.

Annotatsiya: Maqolada temir fumarat asosidagi steril bo‘lmagan temir saqlovchi tabletkalar texnologiyasini ishlab chiqishda mikrobiologik xavflarni tahlil qilish natijalari keltirilgan («Aferol» preparati). Texnologik jarayonni ishlab chiqish davomida kritik nuqtalar aniqlangan, qoldiq namlik va bioburden bo‘yicha amaliy raqamli yo‘naltiruvchi qiymatlar belgilangan, yordamchi moddalar va tayyor mahsulotning mikrobiologik nazorati o‘tkazilgan hamda GMP talablariga muvofiq tozalikni ta’minlash choralari shakllantirilgan.

Kalit so‘zlar: mikrobiologik xavflar, temir saqlovchi tabletkalar, temir fumarat, Aferol, GMP, qoldiq namlik, bioyuklama, TAMC, TYMC.

Abstract: The article presents the results of the analysis of microbiological risks during the development of the technology of non-sterile iron-containing tablets based on ferrous fumarate (drug «Aferol»). During the process development, critical points were identified, practical numerical guidelines for residual moisture and bioburden were established, microbiological control of excipients and finished product was performed, and measures to ensure microbiological purity in accordance with GMP requirements were formulated.

Keywords: microbiological risks, iron-containing tablets, ferrous fumarate, Aferol, GMP, residual moisture, bioburden, TAMC, TYMC.

Введение

Железосодержащие таблетки, предназначенные для коррекции железодефицитных состояний, относятся к категории нестерильных лекарственных средств для приёма внутрь. Согласно требованиям Государственной фармакопеи РУз для твёрдых (неводных) препаратов данной группы установлены следующие критерии микробиологической чистоты: общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) — не более 10^3 КОЕ/г, общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) — не более 10^2 КОЕ/г, отсутствие Escherichia coli в 1 г [1, 2].

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ
Юнусова Х.М., Илхамова Н.Б., Касимова Ш.А., Анварова М.Ж. Микробиологические аспекты разработки и производства железосодержащих таблеток «Аферол» // Состояние и перспективы развития фундаментальной и прикладной микробиологии: точка зрения молодых учёных: материалы Республиканской научно-практической конференции. – Ташкент, 2026. – С. 245–248.
DOI: https://doi.org/10.66073/ReFocus-Conf/3010067

В процессе разработки технологии таблеток «Аферол» (на основе фумарата железа) особое внимание уделялось микробиологическим рискам, связанным с влажной грануляцией, составом вспомогательных веществ и условиями хранения.

Цель работы — выявить критические точки процесса, провести контроль микробиологической чистоты используемых материалов и установить практические числовые ориентиры, обеспечивающие соответствие готовой продукции фармакопейным требованиям.

Материалы и методы

Исследования проводились в ходе разработки и апробации технологии получения таблеток «Аферол». Анализировались критические точки процесса: сырьё и вспомогательные вещества, стадии влажной грануляции и сушки, производственная среда, а также условия хранения готовой продукции.

В процессе отработки технологии проводился входной микробиологический контроль вспомогательных веществ, определялись фактические значения остаточной влаги гранулята и результаты контроля готовых таблеток. Оценка рисков проводилась с учётом вероятности контаминации и влияния влаги на рост микроорганизмов. Установленные ориентиры использовались для корректировки параметров процесса и формирования спецификаций.

Результаты

В ходе разработки технологии таблеток «Аферол» выделены основные микробиологические риски. Критерии приёмки для готовой продукции приведены в таблице 1.

Таблица 1. Критерии микробиологической чистоты нестерильных лекарственных препаратов для приёма внутрь

Категория препарата	ТАМС, КОЕ/г	ТУМС, КОЕ/г	E. coli
Твёрдые для приёма внутрь	≤ 10^3	≤ 10^2	Отсутствие в 1 г
Жидкие для приёма внутрь	≤ 10^2	≤ 10^1	Отсутствие в 1 мл

Примечание. Лимит «≤ 10^3» интерпретируется как максимально допустимое количество 2000 КОЕ/г при учёте результатов (ГФ РУз. 5.1.4).

Требования к вспомогательным веществам, использованным при разработке технологии, представлены в таблице 2. Результаты проведённого микробиологического контроля партий вспомогательных веществ приведены в таблице 3.

Таблица 2. Микробиологические требования к вспомогательным веществам, использованным в технологии «Аферол»

Вспомогательное вещество	ТАМС, КОЕ/г	ТУМС, КОЕ/г	Дополнительные требования
Микрокристаллическая целлюлоза	≤ 1000	≤ 100	Отсутствие E. coli, Salmonella и др.
Магния стеарат	≤ 1000	≤ 500	Отсутствие E. coli, Salmonella
Лактозы моногидрат	≤ 100	≤ 50	Отсутствие E. coli
Крахмал кукурузный	≤ 1000	≤ 100	Отсутствие E. coli, Salmonella

DOI: 10.66073/ReFocus-Conf/3010067

Таблица 3. Результаты микробиологического контроля вспомогательных веществ, использованных при разработке технологии «Аферол»

Вспомогательное вещество	ТАМС, КОЕ/г	ТУМС, КОЕ/г	Указанные микроорганизмы
Микрокристаллическая целлюлоза	120–280	< 10	Не обнаружены
Магния стеарат	40–150	< 10	Не обнаружены
Лактозы моногидрат	< 10–40	< 10	Не обнаружены
Крахмал (натрия гликолат)	80–220	< 10	Не обнаружены
Повидон	< 10	< 10	Не обнаружены

Примечание. Результаты получены при входном контроле партий, использованных в ходе отработки технологии. Все значения значительно ниже установленных требований.

Лимиты микробиологического мониторинга производственной среды, принятые при отработке процесса, приведены в таблице 4.

Таблица 4. Лимиты микробиологического мониторинга производственной среды для класса D

Класс чистоты	Активный отбор воздуха, КОЕ/м³	Седиментационные чашки (90 мм), КОЕ/4 ч	Контактные чашки (55 мм), КОЕ/чашка
D	200	100	50

Примечание. Пределы тревоги и действия устанавливались ниже рекомендуемых на основании полученных трендов.

В ходе разработки и апробации технологии таблеток «Аферол» определены практические числовые ориентиры по остаточной влаге и биозагрузке, которые использовались для корректировки параметров процесса (таблица 5).

Таблица 5. Практические числовые ориентиры, установленные при разработке технологии таблеток «Аферол»

Параметр	Установленное значение / диапазон	Применение в технологии
Остаточная влага гранулята после сушки	1,0–2,5 %	Использовано как целевой диапазон для контроля сушки
ТАМС готовых таблеток	< 10–100 КОЕ/г	Достигнуто на опытных сериях
Мониторинг воздуха (класс D)	10–80 КОЕ/м³	Поддерживалось в ходе отработки процесса

Примечание. Значения установлены в ходе отработки технологии и использованы для формирования внутренних спецификаций и параметров процесса.

Наиболее критичными точками оказались стадии влажной грануляции и сушки. Контроль остаточной влаги в установленном диапазоне 1,0–2,5 % в сочетании с входным контролем биозагрузки вспомогательных веществ (таблица 3) позволил стабильно получать таблетки с низкими значениями ТАМС.

Полученные ориентиры и результаты контроля были заложены в технологическую документацию и использованы при масштабировании процесса.

DOI: 10.66073/ReFocus-Conf/3010067

Обсуждение

Результаты, полученные при разработке технологии «Аферол», подтверждают, что основные микробиологические риски связаны с наличием свободной влаги на стадиях грануляции и сушки, а также с биозагрузкой отдельных вспомогательных веществ. Проведённый микробиологический контроль (таблица 3) показал, что фактические значения ТАМС и ТУМС используемых партий значительно ниже установленных требований. Установленные числовые ориентиры (таблица 5) позволили формализовать контроль и обеспечить соответствие готовой продукции фармакопейным лимитам.

Практика показала, что поддержание остаточной влаги в диапазоне 1,0–2,5 % и контроль биозагрузки критичных эксципиентов являются эффективными мерами. Мониторинг производственной среды классов C и D служил дополнительным индикатором стабильности процесса. Полученные данные использовались для корректировки параметров сушки, выбора поставщиков и формирования внутренних спецификаций.

Интеграция микробиологического контроля в систему качества на этапе разработки технологии позволила снизить риски на последующих стадиях производства и хранения.

Заключение

В ходе разработки технологии таблеток «Аферол» определены основные микробиологические риски, проведён контроль микробиологической чистоты вспомогательных веществ и установлены практические числовые ориентиры по остаточной влаге и биозагрузке. Соблюдение этих ориентиров в сочетании с контролем критических точек обеспечивает соответствие готовой продукции фармакопейным требованиям по микробиологической чистоте.

Полученные результаты использованы при формировании технологической документации и могут быть применены при масштабировании производства антианемических таблеток. Дальнейшая работа направлена на накопление статистических данных по производственным сериям и уточнение внутренних спецификаций.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Республики Узбекистан. 5.1.4. Микробиологическое качество нестерильных фармацевтических препаратов и субстанций для фармацевтического применения.
2. PDA Technical Report No. 67. Exclusion of Objectionable Microorganisms from Nonsterile Pharmaceuticals, Medical Devices, and Cosmetics.
3. EU GMP Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products. 2022.
4. USP <1111> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use.
5. Галынкин В.А. и др. Фармацевтическая микробиология. — СПб., 2015.
6. WHO. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. Annex 2, WHO Technical Report Series.
7. Алексеев К.В., Блынская Е.В. Технология твёрдых лекарственных форм. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
8. WHO. Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products. Annex 8, WHO Technical Report Series, No. 1010, 2018.

DOI: 10.66073/ReFocus-Conf/3010067