



MIKROBIOLOGICKÁ KVALITA LÉČIV

Ing. Ivana Kohoutová

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Mikrobiologická kvalita léčiv – **proč** se sleduje

- znehodnocení léčivého produktu (neúčinnost, toxicita)
- nebezpečí infekce nebo jiné reakce u pacienta (otok, teplota, anafylaktický šok), zdroj endotoxinu (viz pyrogeny)
- 🌀 **Infekce** - průnik mikroorganismu (viru, bakterie, případně parazita) do těla jeho hostitele a nepříznivé působení na něj
- 🌀 Povrchové, orgánové, celkové (sepsy)
- 🌀 **Kolonizace** – normální osídlení bez známek infekce
- 🌀 **Nejohroženější pacienti** – malé děti, staří lidé, ostatní imunokompromitovaní pacienti (po transplantaci, s autoimunitní chorobou – Crohnova n., s cystickou fibrózou, po úrazu, onkologičtí pacienti, diabetici)

Zdroje kontaminace ve výrobě:


Člověk

Prostředí: voda, částice

Vstupní suroviny (včetně vody a obalů)

Zabránění kontaminaci:

- režimová opatření
- kontrola surovin
- sterilizace (pokud je předepsaná a možná), sterilní filtrace, aseptická výroba/příprava

 **Opatření ↔ nutnost znát zdroj kontaminace a množství mikrobiální zátěže = nutnost identifikace nálezů a hodnocení počtů**

Kritéria přijatelnosti mikrobiologické kvality konečných léčivých produktů

- ☉ Stanovena **podle cesty podání**
 - různé cesty podání, různá rizika, různé patogeny (kdo kde bydlí)
- ☉ Kritéria lékopisu jsou nepodkročitelná
- ☉ Sám výrobce nebo regulátor (SÚKL, EMA, žádající lékař u připravovaných LP) může stanovit přísnější kritéria na základě charakteru LP a jeho výroby (biotechnologická výroba, látka biologického původu, indikace, populace pacientů....)
- ☉ **Sterilita** je vyžadována u parenterálních a očních produktů, pro ušní a nosní produkty pokud je narušena kůže nebo sliznice
- ☉ Sterilita X zkouška na „sterilitu“ (ČL 2017 /Ph.Eur. 10 čl. 2.6.1 Zkouška na sterilitu, články lékových forem)

Mikrobiologická kvalita v lékopise

- 🕒 **Mikrobiologická kvalita nesterilních léčiv** (čl. 5.1.4, 5.1.8 – kritéria, 2.6.12, 2.6.13, 2.6.31, 2.6.36, 2.6.38 - zkoušení) sleduje se **TAMC** (Total aerobic microbial count) **TYMC** (Total yeasts/ moulds count) – CFU/ml/g (Colony forming units v g nebo ml) přítomnost nebo množství **specifikovaných mikrobů**
- 🕒 **Další články vztahující se k mikrobiologické kvalitě:** Zk. na mykoplazmata, Zk. na mykobaktérie, MB kontrola buněčných produktů, Alternativní metody MB zkoušení, Metody amplifikace NK, Virová bezpečnost, BET, Pyrogeny, celá kap. 5.1. Obecné články ke sterilitě, Aqua purificata, Producta biotherapeutica viva, další články lékových forem

Kritéria a laboratorní metody kontroly konečných produktů

- ☉ Lékopisné laboratorní metody jsou založené na růstu (školní jídelna)
- ☉ Lze používat alternativy, ale je nutno je zvalidovat
- ☉ Každá metoda má omezení (viry, mykobakterie, mykoplazmata, striktní anaeroby, vliv **matrice** léku...)

Kritéria a laboratorní metody kontroly prostředí:

- ☉ Nejsou v ČL/EP
- ☉ Kritéria – záležitost GMP a norem
- ☉ Metody – stěry, otisky, aktivní monitoring vzduchu
- ☉ Rychlé moderní metody – nutno validovat

Problematické LP z hlediska mikrobiologické kvality

Tekuté přípravky (vodné i nevodné)

- **Vigantol** – olejový LP bez protimikrobní přísady, častá kontaminace pacienty při užívání
- **Propofol** – olejová suspenze bez protimikrobních přísad, anestetikum používané jak pro celkovou anestezii, tak pro úvod do anestezie, i pro veterinární účely

Oční IPLP – připravované v lékárně asepticky

- 🕒 **LP vyráběné asepticky (bez konečné sterilizace)**
- 🕒 **LP vyráběné asepticky lyofilizované**
- 🕒 **LP vyráběné biotechnologicky – např. i některá ATB**
- 🕒 **LP obsahující látky přírodního původu – např. škrob jako plnidlo**
- 🕒 **Rostlinné LP- rostliny jsou přirozeně osídlené**
- 🕒 **Buněčné LP**
- 🕒 **Živé LP – obsahující živé mikroorganismy**

Závěr

- 🕒 Mikrobiologická kvalita je důležitou součástí bezpečnosti a účinnosti LP
- 🕒 Zkouška na sterilitu a MB nezávadnost jsou propouštěcí zkoušky
- 🕒 Bez ohledu na lékopisná kritéria MK je třeba uvažovat v kontextu s použitím LP
- 🕒 Identifikace mikrobů přispívá k odhalení zdroje kontaminace
- 🕒 Pro běžné rutinní testování jsou dostačující lékopisné metody, ale pro některé LP a podrobné vyšetřování je vhodné použít i alternativní odůvodněné postupy, je třeba uvažovat v kontextu konkrétní výroby a situace a bez předsudků (tam nic nemůže růst...)
- 🕒 Rutinní použití alternativních rychlých moderních metod je třeba podložit validací
- 🕒 Dezinfekce, protimikrobní přísady a ATB nezajistí automaticky sterilitu



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz