

**METODICKÝ POKYN MP 126/2012**

**MIKROBIOLOGICKÉ HODNOTENIE NESTERILNÝCH LIEKOV A  
LÁTKOV NA FARMACEUTICKÉ POUŽITIE**

*MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF NON-STERILE MEDICINAL PRODUCTS AND  
SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE*

**RD 06**

<i>Vypracoval</i>	<i>Overil</i>	<i>Schválil (I)</i>	<i>Schválil (II)</i>
<b>Meno:</b> Mgr. V. Astalošová Mgr. T. Brázdilová PharmDr. V. Šulaviková <b>Funkcia:</b> Vedúca KL 4 a zamestnankyne KL 4	<b>Meno:</b> Ing. E. Tarábková <b>Funkcia:</b> Zástupkyňa vedúcej ÚRK	<b>Meno:</b> PharmDr., Mgr. M. Petrovič <b>Funkcia:</b> Poverený vedením SI	<b>Meno:</b> PharmDr. Ján Mazag <b>Funkcia:</b> VSÚ a riaditeľ
Dátum: 10.05.2012	Dátum: 14.05.2012	Dátum: 14.05.2012	Dátum: 14.05.2012
Podpis:	Podpis:	Podpis:	Podpis:

**LIST ZMIEN / LIST OF CHANGES**

Č. zmeny	Dátum zmeny	Stručný opis zmeny	Zmena/y na strane	Verzia MP v EISOD

**OBSAH / CONTENT**

Kap.	Podkap.	Názov	Strana
1		<b>ÚVODNÉ USTANOVENIA / INTRODUCTORY PROVISIONS</b>	4
	1.1	Autorské práva / <i>Copyright</i>	4
	1.2	Účel / <i>Purpose</i>	4
	1.3	Platnosť / <i>Validity</i>	4
	1.4	Zodpovednosti a kompetencie / <i>Responsibilities and Competencies</i>	4
	1.5	Použité pojmy / <i>Definitions</i>	4
	1.6	Použité skratky / <i>Abbreviations</i>	4
	1.7	Súvisiace predpisy / <i>Related Regulations</i>	5
2		<b>VŠEOBECNÉ USTANOVENIA / GENERAL PROVISIONS</b>	5
	2.1	Posúdenie významu iných zistených mikroorganizmov / <i>Assessment of importance of other identified microorganisms</i>	5
	2.2	Metódy a podmienky hodnotenia / <i>Methods and Conditions of Evaluation</i>	6
3		<b>SKÚŠANIE NESTERILNÝCH PRODUKTOV / NON-STERILE PRODUCTS TESTING</b>	6
	3.1	Skúšky na stanovenie počtu mikroorganizmov / <i>Microbial Enumeration Tests</i>	6
	3.2	Dôkaz špecifických mikroorganizmov / <i>Detection of Specific Microorganisms</i>	6
	3.3	Hodnotenie mikrobiologickej kvality / <i>Microbiological Quality Evaluation</i>	7
4.		<b>ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA / FINAL PROVISIONS</b>	7
5.		<b>PRÍLOHY / ANNEXES</b>	7
	5.1	Zoznam príloh / <i>List of Annexes</i>	7

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP 126/2012	Strana č.: 4/7
		Verzia č.: 2

## 1 ÚVODNÉ USTANOVENIA

### 1.1 Autorské práva

Tento dokument je majetkom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, ktorý si vyhradzuje všetky práva. Bez písomného súhlasu vedúceho služobného úradu a riaditeľa ústavu sa tento metodický pokyn nesmie poskytovať osobám mimo ústavu.

### 1.2 Účel

Zabezpečiť jednotný postup pri kontrole a hodnotení mikrobiologickej kvality nesterilných liekov a látok na farmaceutické použitie a kontrolu dodržiavania zásad správnej výrobnjej, lekárenskej praxe a ustanovení Európskeho liekopisu a Slovenského farmaceutického kódexu ako aj ostatných platných relevantných noriem pri príprave liekov s cieľom zabezpečenia nízkej biozátáže finálnych nesterilných liekových foriem.

### 1.3 Platnosť

Metodický pokyn je platný pre organizačné zložky ŠÚKL a kontrolné laboratóriá schválené Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv, ktoré vykonávajú kontrolu mikrobiologickej kvality nesterilných liekov a látok na farmaceutické použitie. Kontrola a hodnotenie kvality čistej vody určenej na farmaceutické účely sa riadi samostatným metodickým pokynom.

### 1.4 Zodpovednosti a kompetencie

Štátny ústav pre kontrolu liečiv podľa § 129 zákona č. 362/2011 Z. z. vykonáva inšpekciu dodržiavania zásad správnej výrobnjej praxe, správnej lekárenskej praxe a dodržiavania ustanovení Európskeho liekopisu a Slovenského farmaceutického kódexu pri príprave hromadne a individuálne pripravovaných liekov.

### 1.5 Použité pojmy

**Nesterilné lieky** – lieky, pre ktoré kompetentná autorita nestanovila ako kritérium požadovanej mikrobiologickej kvality sterilitu.

**Nesterilné látky na farmaceutické použitie** – látky určené na farmaceutické použitie, pre ktoré kompetentná autorita nestanovila ako kritérium požadovanej mikrobiologickej kvality sterilitu.

### 1.6 Použité skratky

CFU	kolónie tvoriace jednotky <i>Ccolony Forming Unit</i>
čl.	článok
MP	metodický pokyn
Ph. Eur.	Európsky liekopis <i>European Pharmacopoeia</i>
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv

TAMC	celkový počet aeróbných mikróbov <i>Total Aerobic Microbial Count</i>
TYMC	celkový počet húb (kvasinky a plesne) <i>Total Yeast and Mould Count</i>
Z. z.	Zbierka zákonov

## 1.7 Súvisiace predpisy

Nasledovné predpisy a dokumenty v platnom znení:

Zákon č. 362/2011 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov

Vyhláška MZ SR č. 128/2012 o požiadavkách na správnu výrobnú prax a požiadavkách na správnu veľkodistribučnú prax

Vyhláška MZ SR č. 129/2012 o požiadavkách na správnu lekárenskú prax

Slovenský farmaceutický kódex

Európsky liekopis

Metodický pokyn ŠÚKL č. MP 106/

Skúšanie vôd pre farmaceutické účely

Metodický pokyn ŠÚKL č. MP 108/

Postup pre udelenie povolenia vykonávať farmaceutické a toxikologicko-farmakologické skúšanie

## 2 VŠEOBECNÉ USTANOVENIA

Prítomnosť mikroorganizmov v nesterilných liekoch a látkach na farmaceutické použitie môže kvalitatívne aj kvantitatívne ovplyvniť terapeutickú aktivitu lieku a môže mať potenciálne nepriaznivé účinky na zdravie pacienta.

Hodnotenie mikrobiologickej kvality sa riadi nielen požiadavkami presne špecifikovanými v tomto metodickom pokyne, ale pre určitý produkt môže byť potrebné vykonať skúšky aj na iné mikroorganizmy v závislosti od povahy východiskového materiálu, výrobného procesu, použitia a pod.

### 2.1 Posúdenie významu iných zistených mikroorganizmov

Význam iných zistených mikroorganizmov sa posudzuje z hľadiska:

- použitia produktu (miesto aplikácie),
- povahy produktu (schopnosť inhibovať alebo podporovať rast mikroorganizmov),
- spôsobu podania,
- obalu,
- súčasného podania liekov imunosupresívnych, kortikosteroidov a pod.,
- súvisiaceho ochorenia, prítomnosti rán, poškodenia organizmu, orgánov a pod.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP 126/2012	Strana č.: 6/7
		Verzia č.: 2

## 2.2 Metódy a podmienky hodnotenia

Môžu sa použiť alternatívne mikrobiologické postupy, vrátane automatizovaných metód, za predpokladu, že metódy boli validované a bola preukázaná ich zhoda s liekopisnou metódou.

Ak sa ukáže, že žiadnou z predpísaných skúšok sa nezíska platný počet mikroorganizmov na predpísanej úrovni, použije sa validovaná metóda, ktorej limit detekcie sa najviac približuje ku kritériu prijateľnosti.

Pri hodnotení východiskových materiálov sa berie do úvahy proces, ktorému bol produkt vystavený, súčasná technológia skúšania a dostupnosť materiálov v požadovanej kvalite.

V odôvodnených prípadoch hodnotenie dôležitých rizikových faktorov riadi zodpovedný personál s príslušným vzdelaním s výkladom mikrobiologických údajov.

## 3 SKÚŠANIE NESTERILNÝCH PRODUKTOV

Skúšanie nesterilných liekov a látok na farmaceutické použitie sa vykonáva podľa požiadaviek uvedených v platnom Európskom liekopise.

Tieto skúšky sú zamerané predovšetkým na zistenie, či látka alebo produkt vyhovuje stanovenej špecifikácii pre mikrobiologickú kvalitu.

### 3.1 Skúšky na stanovenie počtu mikroorganizmov

Skúšanie a hodnotenie nesterilných liekov a látok na farmaceutické použitie z hľadiska počtu mikroorganizmov sa vykonáva podľa požiadaviek uvedených v aktuálnom vydaní **Ph. Eur. čl. 2.6.12** *Mikrobiologické skúšanie nesterilných produktov: Skúšky na stanovenie počtu mikroorganizmov („Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests“)*

Skúšky umožňujú kvantitatívne stanovenie mezofilných baktérií a húb v aeróbných podmienkach.

Skúšobné metódy:

- membránová filtrácia,
- platňové metódy (metóda zalievania, metóda povrchového rozotierania),
- metóda najpravdepodobnejšieho počtu,
- iné validované metódy.

Výber vhodnej skúšobnej metódy určujú rôzne faktory, najmä povaha produktu a požadovaný limit mikroorganizmov.

### 3.2 Dôkaz špecifických mikroorganizmov

Skúšanie a hodnotenie nesterilných liekov a látok na farmaceutické použitie z hľadiska prítomnosti špecifických mikroorganizmov sa vykonáva podľa požiadaviek uvedených v aktuálnom vydaní **Ph. Eur. čl. 2.6.13** *Mikrobiologické skúšanie nesterilných produktov: Dôkaz špecifických mikroorganizmov („Microbiological examination of non-sterile products: test for specified micro-organisms“)* a osobitného ustanovenia pre rastlinné lieky uvedeného v **Ph. Eur. čl. 5.1.8** *Mikrobiologická kvalita rastlinných liekov*

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP 126/2012	Strana č.: 7/7
		Verzia č.: 2

na perorálne použitie („Microbiological quality of herbal medicinal products for oral use“) a **Ph. Eur. čl. 5.1.4** Mikrobiologická kvalita nesterilných liekov a látok na farmaceutické použitie. („Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use“)

Kvalitatívnymi a kvantitatívnymi skúškami sa zisťuje neprítomnosť alebo obmedzený výskyt špecifických mikroorganizmov.

### 3.3 Hodnotenie mikrobiologickej kvality

Hodnotenie nesterilných liekov a látok na farmaceutické použitie z hľadiska špecifikácie pre mikrobiologickú kvalitu sa vykonáva podľa požiadaviek uvedených v aktuálnom vydaní **Ph. Eur. čl. 5.1.4** Mikrobiologická kvalita nesterilných liekov a látok na farmaceutické použitie. („Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use“)

Kritériá prijateľnosti pre nesterilné farmaceutické produkty založené na celkovom počte aeróbných mikróbov (TAMC) a celkovom počte húb (TYMC) sú uvedené v tabuľkách (pozri prílohy č. 1, 2). Zoznam špecifických mikroorganizmov uvedený v tabuľke (pozri prílohu č. 1) je otvorený, môže byť potrebné vykonať skúšky aj na iné ako uvedené mikroorganizmy podľa povahy skúšaného produktu. Kritériá sú založené na individuálnych alebo, v prípade opakovaných skúšok, priemerných výsledkoch.

Ak je predpísané kritérium prijateľnosti pre mikrobiologickú kvalitu, hodnotí sa takto:

**neprítomnosť:** najvyšší prijateľný počet = 0  
**10<sup>1</sup> CFU:** najvyšší prijateľný počet = 20  
**10<sup>2</sup> CFU:** najvyšší prijateľný počet = 200  
**10<sup>3</sup> CFU:** najvyšší prijateľný počet = 2000, atď.

Mikrobiologická kvalita skúšaného produktu sa považuje za nevyhovujúcu ak ktorýkoľvek skúšaný parameter nevyhovel kritériám najvyššieho prijateľného počtu.

## 4 ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

MP č. 126/2009 účinný od 15.01.2010 sa ruší.  
Tento MP nadobúda účinnosť 15. 05. 2012.

## 5 PRÍLOHY

### 5.1 Zoznam príloh

Príloha č. 1 *Kritériá prijateľnosti pre mikrobiologickú kvalitu nesterilných liekových foriem*

Príloha č. 2 *Kritériá prijateľnosti pre mikrobiologickú kvalitu nesterilných látok na farmaceutické použitie*

Tabuľka 1.

**Kritériá prijateľnosti pre mikrobiologickú kvalitu nesterilných liekových foriem**

Miesto aplikácie	TAMC (CFU/g alebo CFU/ml)	TYMC (CFU/g alebo CFU/ml)	Špecifické mikroorganizmy
Lieky bez obsahu vody na perorálne použitie	$10^3$	$10^2$	Neprítomnosť <i>Escherichia coli</i> (1 g alebo 1 ml)
Lieky s obsahom vody na perorálne použitie	$10^2$	$10^1$	Neprítomnosť <i>Escherichia coli</i> (1 g alebo 1 ml)
Rektálne použitie	$10^3$	$10^2$	
Orálne použitie Gingiválne použitie Dermálne použitie Nazálne použitie Podanie do ucha	$10^2$	$10^1$	Neprítomnosť <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g alebo 1 ml) Neprítomnosť <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g alebo 1 ml)
Vaginálne použitie	$10^2$	$10^1$	Neprítomnosť <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g alebo 1 ml) Neprítomnosť <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g alebo 1 ml) Neprítomnosť <i>Candida albicans</i> (1 g alebo 1 ml)
Transdermálne náplasti (limity pre jednu náplasť vrátane príľnavej vrstvy a ochrannej fólie)	$10^2$	$10^1$	Neprítomnosť <i>Staphylococcus aureus</i> (1 náplasť) Neprítomnosť <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 náplasť)
Inhalačné použitie (zvlášťne požiadavky sa vzťahujú na kvapalné lieky na rozprašovanie)	$10^2$	$10^1$	Neprítomnosť <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g alebo 1 ml) Neprítomnosť <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g alebo 1 ml) Neprítomnosť gramnegatívnych žltotolerujúcich baktérií (1 g alebo 1 ml)
Osobitné ustanovenia Ph. Eur. pre perorálne liekové formy s obsahom látok prírodného pôvodu (živočíšneho, rastlinného, minerálneho), ktorých antimikrobiálna úprava nie je technicky možná a pre ktoré kompetentná autorita povolí TAMC v pôvodnom materiáli nad $10^3$ CFU na gram alebo mililiter	$10^4$	$10^2$	Najviac $10^2$ CFU žltotolerujúcich gramnegatívnych baktérií (1 g alebo 1 ml) Neprítomnosť <i>Salmonella</i> (10 g alebo 10 ml) Neprítomnosť <i>Escherichia coli</i> (1 g alebo 1 ml) Neprítomnosť <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g alebo 1 ml)
Osobitné ustanovenia Ph. Eur. pre rastlinné lieky	<i>Ph. Eur.</i> čl. 5.1.8	<i>Ph. Eur.</i> čl. 5.1.8	<i>Ph. Eur.</i> čl. 5.1.8



Tabuľka 2.

***Kritériá prijateľnosti pre mikrobiologickú kvalitu nesterilných látok na farmaceutické použitie***

	<b>TAMC (CFU/g alebo CFU/ml)</b>	<b>TYMC (CFU/g alebo CFU/ml)</b>
Látky na farmaceutické použitie	<b>10<sup>3</sup></b>	<b>10<sup>2</sup></b>