



## **Harmonisierte Vorschriften in der EP, USP und JP zur Überprüfung der mikrobiologischen Qualität**

Die Vorschriften zur Überprüfung der mikrobiologischen Qualität von pharmazeutischen Produkten und Rohstoffen wurden zwischen den Europäischen, US-Amerikanischen und Japanischen Pharmakopöen harmonisiert. Eine Übersicht über die betroffenen Kapitel gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Harmonisierte Vorschriften der EP, USP und JP

<b>Europäische Pharmakopöe (EP)</b>		<b>US Pharmakopöe (USP)</b>		<b>Japanische Pharmakopöe (JP)</b>	
2.6.12	Microbial Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests	<61>	Microbial Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests	4.05 I	Microbial Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests
2.6.13	Microbial Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms	<62>	Microbial Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms	4.05 II	Microbial Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms
5.1.4	Microbiological Quality of Nonsterile Pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use	<1111>	Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use	12	Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use

In Europa wurden die harmonisierten Texte am 1. Januar 2007 mit dem Europäischen Arzneibuch, 5. Ausgabe, 6. Supplement in Kraft gesetzt. Die US- und Japanische Pharmakopöe folgten am 1. Mai 2007.

Das Europäische Arzneibuch enthält in den entsprechenden Kapiteln jeweils zwei Abschnitte:

- A) Methode des Europäischen Arzneibuches (bisheriger Text)
- B) Harmonisierte Methode

In der USP wurden die Prüfungen von Kapitel <61> „Microbial limit test“ in zwei Kapitel aufgeteilt. Neu wurde das Kapitel <62> „Microbiological examination of nonsterile Products: Tests for specified microorganismen“, geschaffen und das alte Kapitel <61> wurde wie folgt umbenannt „Microbiological examination of nonsterile Products: Microbial enumeration tests“. In der Japanischen Pharmakopöe wurde Kapitel 4.05 in die Kapitel 4.05 I und 4.05 II unterteilt, um die Harmonisierung zu ermöglichen.

Die bisherigen und die neuen, harmonisierten Methoden sollen zunächst nebeneinander bestehen, um den Übergang zu ermöglichen. Ab voraussichtlich Mai 2009 wird nur noch der harmonisierte Text gültig sein.

## **Änderungen in den harmonisierten Vorschriften der Europäischen Pharmakopöe**

Die Neufassung der Vorschriften weist zahlreiche Änderungen gegenüber den bisherigen Abschnitten im Europäischen Arzneibuch aus. Die wichtigsten Änderungen sind nachfolgend in Stichworten zusammengefasst und in der Literatur[1-5] detailliert beschrieben.

#### Ph. Eur. (5.6) 2.6.12.: Zählung der gesamten vermehrungsfähigen Keime

- Die Musterzahlen und –mengen werden nun eindeutig festgelegt, ebenfalls sind die Prüfmengen geregelt, wenn die zur Verfügung stehende Menge sehr gering ist oder die Zubereitung nur eine sehr kleine Menge Wirksubstanz enthält
- Für die Bestimmung der Gesamtzahl aerober Mikroorganismen (neu TAMC, Total Aerobic Microbial Count) werden Agarmedium mit Casein- und Sojapepton und für die Bestimmung der Gesamtzahl Hefen und Schimmelpilze (neu TYMC=Total Combined Yeasts/Mould Count) Sabouraud-Dextrose-Agar ohne Zusatz eines Antibiotikums verbindlich vorgeschrieben
- An jeder Mediencharge, die entweder aus fertigem Trockenmedium oder aus den einzelnen Ingredienzien hergestellt wurde, müssen die wachstumsfördernden Eigenschaften geprüft werden
- Die Bebrütungszeiten haben sich geändert: Agarmedium Casein- und Sojapepton 3 bis 5 Tage bei 30 – 35°C, Sabouraud-Dextrose-Agar 5 – 7 Tage bei 20 – 25 °C
- Bei der Interpretation der Ergebnisse wird der Faktor 2 statt wie bisher Faktor 5 eingeführt
- Die Überprüfung der Eignung des Tests in Gegenwart des Produkts (Validierung) ist nun eindeutig vorgeschrieben und das Vorgehen sehr detailliert beschrieben. Als Wiederfindung bei der Methodvalidierung werden 50% statt wie bisher 20% gefordert

#### Ph. Eur. (5.6) 2.6.13.: Nachweis spezifizierter Mikroorganismen

- Der Nachweis von *Candida albicans* wurde neu aufgenommen
- Die Analysen für *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* werden neu auch in der USP mit jeweils 1 g Testprodukt durchgeführt
- Bei fast allen Methoden wurde die Bebrütungstemperatur und -zeit gegenüber den bisherigen Methoden geändert
- Der Nachweis von *Salmonella spp.* wurde grundlegend überarbeitet und bei *Staphylococcus aureus* wurde das Selektivnährmedium gewechselt
- Bei den Nährmedienkontrollen müssen von Medien jeder Herkunft die nutritiven, selektiven und indikativen Eigenschaften überprüft werden
- Sämtliche Änderungen der Methoden bedingen für alle bestehenden Zubereitungen und Produkte eine Neuvalidierung
- Das Arzneibuch schreibt nun klarer eine Methodvalidierung für Produkte generell vor und schliesst eine Übertragung der Ergebnisse auf ähnliche Zubereitungen als nicht zulässig aus

#### Ph. Eur. (5.6) 5.1.4: Anforderungen Mikrobiologische Qualität von nicht-sterilen Produkten

- Die bisherigen Kategorien sind aufgehoben und die Produkte und Akzeptanzkriterien sind neu entsprechend der Art der Darreichung detaillierter untergliedert
- Kategorie 2 (bisher topische Anwendung und Anwendung im Respirationstrakt) ist neu in Produkte für den Rachen, das Zahnfleisch, die Haut, die Nase und die Ohren unterteilt
- Neue Kategorien gibt es für vaginale Produkte, transdermale Pflaster und Inhalationspräparate
- Kategorie 3A ist nun in wässrige und nicht-wässrige Oralia und Produkte, die rektal angewendet werden, aufgeteilt
- Vorläufig nur gültig für die Ph. Eur. sind die Akzeptanzkriterien für Produkte, welche Zusätze von Rohmaterialien aus natürlicher oder pflanzlicher Herkunft enthalten (bisherige Kategorien 3B, 4A und 4B)
- Neu müssen auch die Ausgangsstoffe, bei denen keine mikrobiologische Prüfung gemäss Monographie verlangt wird, auf Total Aerobic Microbial Count (TAMC) und Total Combined Yeast and Mould Count (TYMC) untersucht werden, wenn Spezifikationen zur mikrobiologischen Qualität für das Produkt festgelegt sind



## ***Bedeutung für pharmazeutische Unternehmen***

Die Änderungen in den harmonisierten Kapiteln haben verschiedene Einflüsse auf pharmazeutische Unternehmen. Aufgrund der neuen Untergliederung und teilweise Änderung der Akzeptanzkriterien für die Produkte, müssen die Hersteller die Spezifikationen ihrer eigenen Produkte überprüfen und gegebenenfalls anpassen.

Die Änderungen in den harmonisierten Methoden 2.6.12 und 2.6.13 werden dazu führen, dass die Tests für bestehende Produkte revalidiert und eventuell Methoden angepasst werden müssen. Gründe hierfür sind die geänderten Medien und Probenmengen sowie neue Inkubationsbedingungen. Bei einer Validierung werden die Wiederfindung, die Toxizität des Verdünnungsmediums und die Sterilität (Negativkontrolle) geprüft, um die Eignung des Tests in Gegenwart des Produkts sicherzustellen. Dabei sollte auch in Betracht gezogen werden, dass plötzlich für ein bestehendes Produkt die geänderten Methoden oder Medien für eine vorher valide Verdünnung nicht mehr geeignet sind. Neben dem Aufwand für eine Revalidierung werden dann noch Zeit und Kosten für Entwicklungsarbeiten nötig sein.

## ***Wie ist UFAG vorbereitet***

Da die harmonisierten Methoden zur Prüfung der mikrobiologischen Qualität in Europa seit dem 1. Januar 2007 als offiziell gelten, haben die UFAG LABORATORIEN die Änderungen implementiert und bieten während der Übergangsfrist Prüfungen sowohl nach den neuen als auch nach den bisherigen Vorschriften an.

Als Dienstleistungslabor verstehen wir uns als Teil der Qualitätskontrolle unserer Kunden. Daher stehen wir ab sofort für umfassende und kompetente Beratung zur Verfügung und bieten unsere Dienstleistungen beim Übergang zu den neuen Methoden sowie bei Validierungsaufgaben an.

Ihre Ansprechpartnerin:

Elsbeth Bieli  
Ressortleiterin Mikrobiologie Pharma  
Tel.: +41 58 434 43 00  
Fax: +41 58 434 43 01  
e-mail: [elsbeth.bieli@ufag-laboratorien.ch](mailto:elsbeth.bieli@ufag-laboratorien.ch)

## ***Literatur***

- [1] Seyfarth, Hanfried; „Überprüfung der mikrobiologischen Qualität von nicht-sterilen Produkten nach den international harmonisierten Vorschriften, Teil 1: Zählung der gesamten vermehrungsfähigen Keime“, Pharm. Ind. 68 (8), S. 995 – 1004 (2006)
- [2] Seyfarth, Hanfried; „Überprüfung der mikrobiologischen Qualität von nicht-sterilen Produkten nach den international harmonisierten Vorschriften, Teil 2: Nachweis spezifizierter Mikroorganismen“, Pharm. Ind. 68 (9), S. 1103 - 1111 (2006)
- [3] Sutton, Scott; „The Harmonization of the Microbial Limits Tests – Enumeration“, PMF Newsletter 12(3) March, pp. 2-3 (2006)
- [4] Sutton, Scott; „The Harmonization of MLT – Absence of Specified Microorganisms“, PMF Newsletter 12(4) April, pp. 2-8 (2006)
- [5] Porter, David; „The Revision Process at the United States Pharmacopeia“, PMF Newsletter 12(12) December, pp. 2-3 (2006)