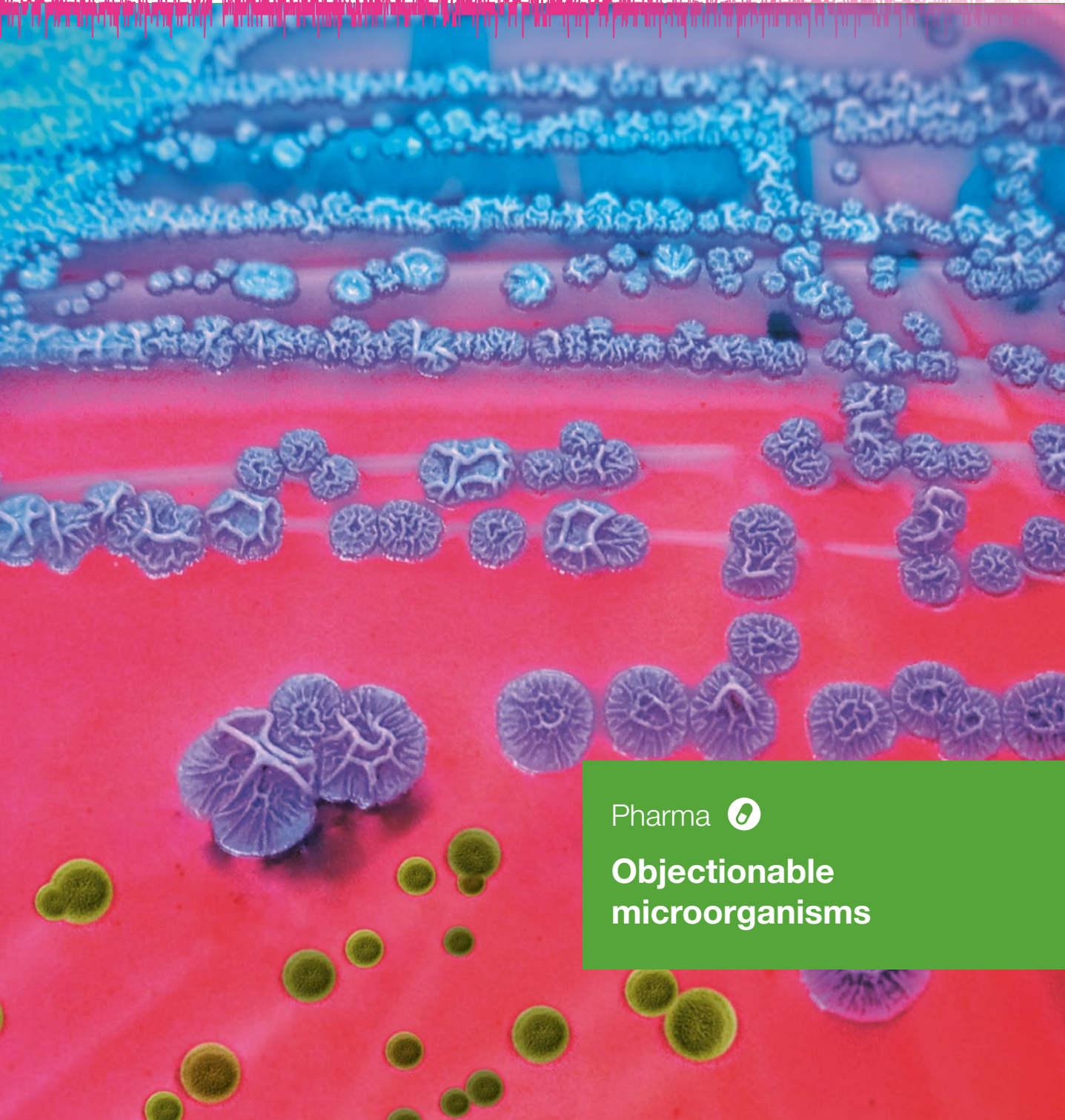


**INTERLABOR  
BELP AG**

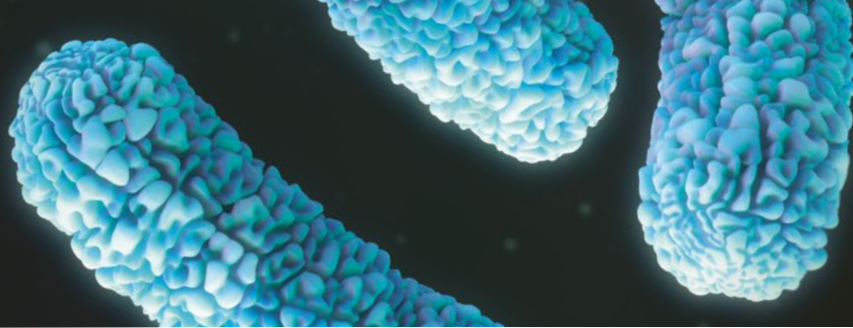
# **ANALYTICS**

N° 1  
Januar 2020



Pharma 

**Objectionable  
microorganisms**



## Objectionable microorganisms

### Einleitung

Ein Grossteil der Medikamente auf dem Markt sind nicht-sterile pharmazeutische Produkte in verschiedenen Darreichungsformen wie Salben, Sprays, Tabletten, Flüssigkeiten oder Pulver. Wie der Name bereits impliziert, ist es nicht erforderlich, dass diese Produkte steril sind. Je nach Anwendungsgebiet gelten jedoch strenge Vorgaben bezüglich der maximalen mikrobiologischen Belastung (Bakterien, Hefen und Schimmelpilze). So sollten etwa Produkte zur Anwendung auf der Haut gemäss Empfehlung der Arzneimittelbücher maximal 200 KBE/g aerobe, mesophile Keime (TAMC; *total aerobic microbial count*) und maximal 20 KBE/g Hefen und Schimmelpilze (TYMC; *total yeasts and molds count*) aufweisen<sup>1</sup>. Zudem sollten sie keine potentiell gefährlichen Keime der Arten *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* enthalten<sup>1</sup>. Auf diese Weise soll verhindert werden, dass sich Patienten, die das Produkt zu Heilungszwecken anwenden, eine Infektion zuziehen die dem Medikament entspringt. Was ist jedoch mit anderen, potentiell gefährlichen Keimen, die allenfalls im Produkt enthalten sind, deren Vorhandensein allerdings nicht explizit mittels Laboranalytik ausgeschlossen werden muss? Können Keime, die bei der Analyse auf TAMC und TYMC detektiert werden, vernachlässigt werden, solange die Spezifikationsgrenze nicht überschritten wird? Was ist, wenn bei der Analyse auf *Pseu-*

*domonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* per Zufall andere Keime detektiert werden? Hersteller von Pharmazeutika sollten diese Aspekte prozess- und produktspezifisch im Rahmen einer Risikobeurteilung evaluieren.

### Definition «objectionable microorganisms» und Risikoanalyse

Sogenannte «objectionable microorganisms», zu Deutsch «schädliche» oder «zu beanstandende» Mikroorganismen, sind nicht präzise definiert. Darunter sind einerseits Mikroorganismen zu verstehen, deren Wachstum oder Verbleib im nicht-sterilen Produkt dem Patienten schaden.<sup>2</sup> Andererseits sind damit Mikroorganismen gemeint, welche die physikalisch-chemischen, funktionellen oder therapeutischen Eigenschaften des Medikamentes beeinträchtigen können.<sup>2</sup> Folglich sind je nach Produkt und Anwendungszweck unterschiedliche Mikroorganismen von Bedeutung. Das Fäkalbakterium *Escherichia coli* ist beispielsweise in einer Salbe zur kutanen Anwendung prinzipiell nicht kritisch, sofern es das Produkt nicht beeinträchtigt. Nichtsdestotrotz müsste ein produzierender Betrieb bei entsprechendem Befund prüfen, woher der Keim kommt und wie er in die Produktionslinie respektive das Produkt gelangen konnte, um das generelle Kontaminationsrisiko einzudämmen.

Tabelle 1:

Risikofaktoren	Tiefes Risiko	Hohes Risiko
Qualität der Rohstoffe	Sterile Rohstoffe	Nicht aufbereitete Naturstoffe
Qualität des Produktionswassers	Wasser für Injektionszwecke (Ph. Eur. Mono. 0169)	Normales Trinkwasser
Produktionsort	Sterilabfüllung im Isolator	Alte Produktionsstätte
Umgebungsluft	Reinraum mit HEPA gefilterter Luft	Normale Umgebungsluft
Produktmatrix (Zusammensetzung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tiefer <math>a_w</math>-Wert</li> <li>• pH unter 3 bzw. über 9</li> <li>• Konservierungsmittel</li> <li>• enthält Antibiotika, Alkohol, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hoher <math>a_w</math>-Wert</li> <li>• neutraler pH</li> <li>• Puffer (physiolog. Ionenstärken)</li> </ul>
Gebinde	Single-Use-Karpulle	Mehrfach zu öffnende Tuben mit grossem Produktvolumen
Anwendungsart	Harmlose Hauterkrankungen mit intakter Hautschicht	Inhalation, orale Aufnahme, Injektionen, Schleimhäute
Anwender	Gesunde Erwachsene	Frühgeburten, Kinder, Betagte, Immunsupprimierte, Verletzte, lebensbedrohlich Kranke

Da je nach Produkt und Anwendungszweck unterschiedliche Mikroorganismen als kritisch zu erachten sind, können keine eindeutigen Leitlinien definiert werden. Die amerikanische Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) schreibt deshalb auch lediglich,<sup>3</sup>

- dass in der Produktion geeignete, dokumentierte Prozesse implementiert und befolgt werden müssen, die «objectionable microorganisms» in nicht-sterilen Produkten vorbeugen,
- dass ausreichende Laboranalysen durchgeführt werden müssen von jeder Produktcharge, die frei von «objectionable microorganisms» sein muss,
- dass jedes Produkt und das dazugehörige Gebinde oder der Verschlussmechanismus beurteilt werden müssen im Hinblick auf ihr mikrobiologisches Risiko, was den Anwendungszweck anbelangt.

Die FDA gibt jedoch keine expliziten Vorgaben hinsichtlich bestimmter Mikroorganismen, die nicht in einem Produkt enthalten sein dürfen. Hierfür ist eine eigenständige Risikoanalyse durch den Hersteller erforderlich. In den Arzneimittelbüchern wird daher auch darauf hingewiesen, dass zusätzlich zu ihren Empfehlungen unter Umständen weitere Mikroorganismen analysiert werden sollten, je nach Risikofaktor<sup>1</sup> (**Tabelle 1**).

Herstellern von Pharmazeutika ist daher das folgende Vorgehen zu empfehlen:

- **Pro-aktiv:** In einer Risikoanalyse abschätzen, welche Mikroorganismen für das betreffende Produkt bzw. den Anwender des Produktes ein Risiko sind.
- **Pro-aktiv:** In einer Risikoanalyse abschätzen, welche Keime aufgrund der Risikofaktoren (**Tabelle 1**) in das Produkt gelangen könnten.
- **Reaktiv:** Die gewachsenen Kolonien in den Laboranalysen der Rohstoffe, des Endproduktes sowie des Umgebungsmonitorings (Prozesswasser, Luft) sollten identifiziert werden. So kann festgestellt werden, ob sich darun-

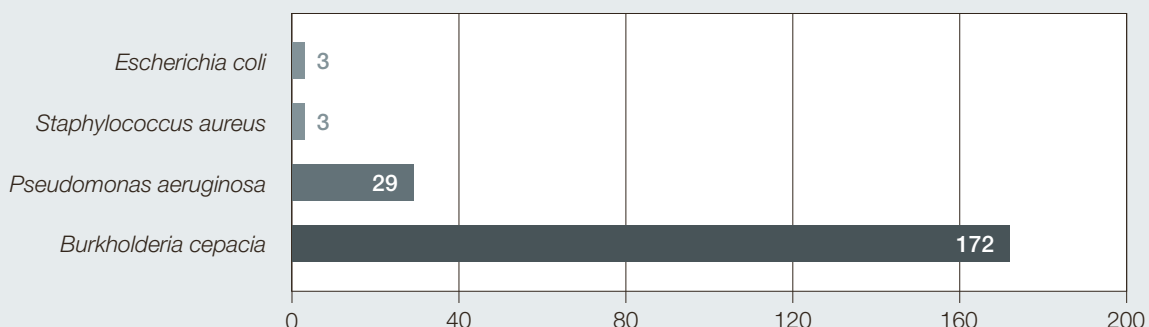
ter bislang nicht beachtete «objectionable microorganisms» befinden beziehungsweise ob über die Zeit immer dieselben Spezies detektiert werden.

Basierend auf obigen Überlegungen kann entschieden werden, ob ein Produkt routinemässig auf weitere «objectionable microorganisms» untersucht werden sollte, als Ergänzung zu den Vorgaben der Arzneimittelbücher. Diesbezüglich stehen heutzutage sehr gute Techniken zur Verfügung. Einerseits kann die Zusammensetzung der Biomoleküle einer unbekanntes Kolonie massenspektrometrisch mittels MALDI-TOF bestimmt und mit einer Datenbank abgeglichen werden. Andererseits können Kolonien auf genetischer Ebene sequenziert und die Basenabfolge kann ebenfalls mit Datenbanken verglichen werden. Dies ermöglicht eine präzise Identifizierung einer Vielzahl von Mikroorganismen. Da Sequenzierungen relativ kostspielig sind, erfolgt in einem ersten Schritt üblicherweise eine MALDI-TOF-Analyse. Sofern diese Analytik zu keinen oder unzureichenden Ergebnissen führt, kann zusätzlich eine Sequenzierung durchgeführt werden.

#### Fallbeispiel *Burkholderia cepacia* complex

Der *Burkholderia cepacia* complex (BCC) beschreibt eine Gruppe von verschiedenen *Burkholderia*-Arten wie *Burkholderia cenocepacia* oder *Burkholderia multivorans*. Es handelt sich hierbei um gram-negative, aerobe und opportunistische Humanpathogene. Als besonders gefährdet gelten immunsupprimierte Personen, Kinder, ältere Personen und Patienten mit Lungenerkrankungen. So verursachen BCC-Arten schwere Lungeninfektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose). Aus diesem Grund dürfen BCC-Arten in Medikamenten zur Inhalation nicht vorhanden sein. Darüber hinaus sind auch Produkte zur oralen Einnahme (nicht nur Medikamente, sondern auch kosmetische Produkte wie Mundspüllösungen) mit einem Risiko bezüglich der Inhalation von Aerosolen behaftet. Kontaminationen mit BCC führten bereits zu diversen Todesfällen und Produkterückrufen.<sup>4</sup>

**1 Rückrufe der FDA (1995 – 2019)<sup>5</sup>**



Routinemässig werden die meisten nicht-sterilen pharmazeutischen Produkte noch nicht explizit auf BCC-Arten untersucht und die in den Laboranalysen gefundenen Keime werden meist nicht identifiziert. Es ist also möglich, dass ein Produkt 50 KBE/g aerobe, mesophile Keime aufweist und ohne Identifizierung der entsprechenden Keime in Verkehr gebracht wird, da es dem Grenzwert von max. 200 KBE/g entspricht. Aufgrund der fehlenden Identifizierung kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich dabei um BCC handelt. Das Produkt enthält folglich unter Umständen einen «objectionable microorganism» und hätte je nach Anwendungszweck nicht auf den Markt gebracht werden dürfen.

Die in Arzneimittellöchern standardmässig aufgelisteten, obligatorisch zu untersuchenden Keime sind zudem eher selten anzutreffen. Sie werden allerdings aufgrund der Historie und der Listung stark beachtet. Dahingegen sind Kontaminationen durch weniger bekannte oder gänzlich unbekannte Mikroorganismen kaum beachtet. Aus diesem Grund sind Statistiken sehr interessant, die Auskunft darüber geben, welche Mikroorganismen zu Produkt-rückrufen führten. Eine Auswertung der Rückrufe in den USA aus dem Zeitraum 1995 bis 2019 seitens der FDA ergab, dass die klassisch nach Arzneimittellöchern analysierten Keime nicht sehr häufig gefunden wurden<sup>5</sup> **1** : *Pseudomonas aeruginosa* (29 Rückrufe), *Staphylococcus aureus* (3 Rückrufe), *Escherichia coli* (3 Rückrufe).<sup>5</sup> Dem gegenüber stehen 172 Rückrufe des nicht standardmässig untersuchten *Burkholderia cepacia*. Insbesondere in den letzten 7 Jahren wurden sehr viele Rückrufe wegen *Burkholderia cepacia* ausgelöst, wohl auch aufgrund der erhöhten Sensibilität bei den Behörden und entsprechend gezielteren Analysen. Da gerade BCC ein wahrscheinlicher grossflächigeres Problem ist als bisher angenommen, führte das Amerikanische Arzneimittellbuch auf den 01. Dezember 2019 eine neue, spezifische Analysenmethode für BCC ein.<sup>6</sup>

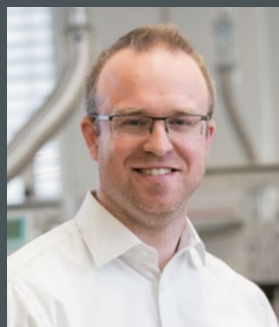
## Fazit

Nicht-sterile pharmazeutische Produkte dürfen eine maximale Anzahl an Mikroorganismen enthalten, aber keine «objectionable microorganisms». Sie zu definieren und zu kontrollieren bedarf einer ausgeprägten Risikoanalyse seitens des Produktionsbetriebs sowie ausführlicher Analysen seitens des Qualitätskontrolllabors. Auf diese Weise können negative Effekte auf Patienten und finanzielle Ausfälle aufgrund von Produktrückrufen verhindert werden. □

## Referenzen

1. Ph. Eur. (Europäisches Arzneimittellbuch), Version 10.0, Kapitel 50104; harmonisiert mit der USP (Amerikanisches Arzneimittellbuch), Version 42 NF 37 2S, Kapitel <1111>.
2. PDA (Parenteral Drug Association), technical report no. 67, 2014, Exclusion of Objectionable Microorganisms from Nonsterile Pharmaceuticals, Medical Devices, and Cosmetics.
3. FDA (U.S. Food and Drug Administration), Code of Federal Regulations, Title 21, § 211.113, § 211.165, § 211.84
4. Cundell T., 2019, Excluding *Burkholderia cepacia* complex from aqueous, non-sterile drug products, *American Pharmaceutical Review*.
5. Jimenez L., 2019, Analysis of FDA Enforcement Reports (2012–2019) to Determine the Microbial Diversity in Contaminated Non-Sterile and Sterile Drugs, *American Pharmaceutical Review*.
6. USP (United States pharmacopoeia), version 42 NF 37 2S, chapter <60>.

## Autor



**Dr. Yannick Zimmermann**  
Bereichsleiter  
Bioanalytik

# INTERLABOR BELP AG



### Interlabor Belp AG

Aemmenmattstrasse 16  
3123 Belp, Schweiz  
Tel. +41 (0)31 818 77 77  
Fax +41 (0)31 818 77 78  
www.interlabor.ch  
info@interlabor.ch

### Öffnungszeiten

Montag bis Freitag  
07.30 – 12.00 Uhr  
13.30 – 17.00 Uhr