

## Raport privind controlul calității microbiologice a produselor farmaceutice veterinare în anul 2013

### Report regarding the microbiological quality control of the veterinary pharmaceutical products during 2013

**Simona Sturzu, Daniela Tirsinoaga, Ioana Tihulca, Mariana Dumitrache, Alina Karina Draghici**  
Institute for Control of Veterinary Biological Products and Medicines

**Cuvinte cheie:** *produs farmaceutic, control microbiologic, Farmacopea Europeana*  
**Key words:** *pharmaceutical product, microbiological control, European Pharmacopoeia*

#### Rezumat

Contaminarea microbiană a produselor farmaceutice poate avea consecințe majore asupra caracteristicilor fizico – chimice, siguranței și eficacității produselor medicinale, precum și asupra costurilor asociate rechemării produselor neconforme. Controlul calității produselor farmaceutice trebuie să fie un obiectiv major atât pentru industria farmaceutică cât și pentru laboratoarele oficiale pentru controlul calității, iar rezultatele finale ale acestor controale trebuie să ofere date cât mai exacte asupra siguranței și eficienței produselor farmaceutice controlate. În acest raport se prezintă rezultatele obținute în anul 2013 în cadrul laboratorului Control microbiologic în urma efectuării controlului calității produselor ținând cont de formele farmaceutice și grupa terapeutică a produselor testate.

#### Abstract

The microbiological contamination of pharmaceutical products could have major consequences on the physical – chemical characteristics, safety and efficiency of the medicinal products and also on the cost of specification products recall-associated costs. Quality control of the pharmaceutical products should be a major objective for both the pharmaceutical industry as well as for the official quality control laboratories and the final results of these tests should provide most accurate data regarding the safety and the efficiency of the controlled pharmaceutical products. This report is presenting the results which were obtained in 2013 in the Microbiological Control Laboratory following the quality control of the products according to their pharmaceutical form and therapeutic class.

#### Introducere

Domeniul microbiologiei farmaceutice constituie unul din cele mai importante domenii ale industriei farmaceutice și are un rol major în stabilirea principalelor obiective cheie în garantarea siguranței pacienților și a calității produsului.

Farmacopeea Europeană stabilește un set de cerințe asupra metodologiilor standardizate de testare și specificații clare referitoare la calitatea și controlul microbiologic al produselor medicinale [1].

În laboratorul Control microbiologic, din cadrul I.C.B.M.V., se efectuează o serie de analize atât pentru produsele farmaceutice sterile cât și pentru produsele farmaceutice nesterile, conform legislației [2-5] după cum urmează:

1. determinarea substanțelor active prin metoda difuzimetrică - produse farmaceutice sterile și nesterile.
2. determinarea numărului total de bacterii aerobe - produse farmaceutice nesterile
3. determinarea numărului total de fungi - produse farmaceutice nesterile.
4. determinarea numărului bacterii gram negative bilă - tolerante - produse farmaceutice nesterile.
5. determinarea patogenilor specifici (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Salmonella*, bacterii gram negative bila tolerante) - produse farmaceutice nesterile.
6. controlul sterilității produselor farmaceutice injectabile, oftalmice, injecții intra-mamare, etc.

Unul dintre principalele obiective al laboratorului Control microbiologic pentru anul 2013 a fost efectuarea controlului calitatii pentru parametrii microbiologici pentru produsele farmaceutice veterinare cuprinse in **Planul de prelevare și testare, in conformitate cu cerintele Farmacopeei europene**, în condițiile respectării standardelor și procedurilor privind asigurarea calitatii rezultatelor [2-5].

Pe lângă obiectivul menționat anterior, un alt obiectiv important l-a constituit controlul calității produselor farmaceutice veterinare aflate în diferite etape ale procedurii de obținerea autorizației de comercializare [2-5].

Pentru realizarea obiectivelor privind controlul calitatii produselor primite în laboratorul de microbiologie s-a studiat specificația parametrilor de calitate inclusă în documentația tehnică a fiecărui produs în parte, s-au efectuat analizele de laborator in conformitate cu cerințele Farmacopeei Europene, s-au analizat rezultatele obținute și s-au întocmit buletinele de analiza.

Astfel în 2013 au fost primite pentru control de laborator un număr total de **122 de serii de produse farmaceutice veterinare (366 probe)**, din care 114 serii au fost prelevate și testate în cadrul Programului de supraveghere și control și un număr de 8 serii au fost testate in etapa de obținere a autorizației de comercializare a produselor respective. În urma centralizării situației privind rezultatele obținute la controlul microbiologic, s-a constatat că toate cele 122 serii controlate **au fost conforme** pentru toti parametrii.

S-a remarcat, de asemenea, că activitatea de laborator a crescut în 2013, față de anul 2012 cu **34,07%**.

Produsele farmaceutice veterinare testate în cadrul Programului de supraveghere și control au reprezentat în anul 2013, **93,44%** din totalul produselor farmaceutice veterinare controlate în cadrul laboratorului control microbiologic.

Diferența de 6,56% fiind reprezentată de produsele farmaceutice veterinare aflate în diferite etape ale procedurii de obținere a autorizației de comercializare (Figura 1).

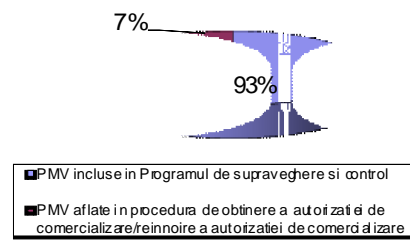


Figura 1. Situația comparativă a controlului microbiologic pentru produsele testate în anul 2013

În ce privește structura analizelor microbiologice, în funcție de forma farmaceutică, (Figura 2) s-a constatat că în anul 2013:

- 29,51 % au fost produse parenterale,
- 14,75 % au fost comprimate și tablete,
- 2,46 % au fost pesarii și suspensii pentru administrare intravaginală,
- 13,11 % au fost unguente, suspensii și creme de uz topic,
- 18,03% au fost pulberi,
- 18,85% au fost solutii, suspensii și paste orale,
- 3,28% au fost premixuri.

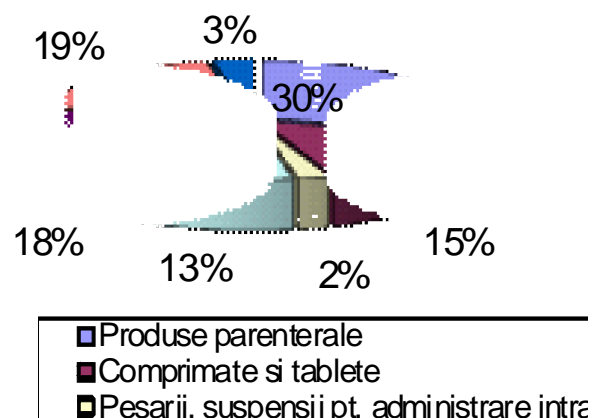


Figura 2. Situația comparativă a controlului microbiologic în funcție de forma farmaceutică aferentă produselor testate în anul 2013

Sub aspectul structurii analizelor de laborator în funcție de grupa terapeutică

(Figura 3) situația pentru anul 2013 este următoarea:

- 44,26 % antibiotice;
- 27,87 % antiparazitare;
- 8,2 % chimioterapice;
- 3,28 % antiinflamatoare,
- 2,46 % anestezie;
- 2,46 % hormonale;
- 0,82 % sedative;
- 0,82 % spasmolitice și
- 9,84% alte produse a.u.v.

■ Antibiotice	■ Chimioter
■ Hormonale	■ Antiparaz
■ Sedative	■ Spasmoli
■ Anestezie	■ Antiinflam

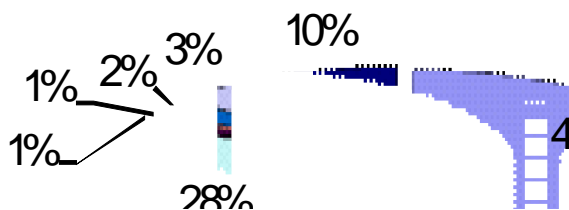
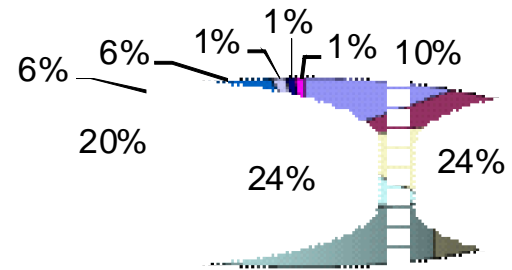


Figura 3: Situația comparativă a controlului microbiologic în funcție de grupa terapeutică aferentă produselor testate în anul 2013

Analiza produselor farmaceutice aflate în control de laborator în anul 2013, ținând cont de parametrii microbiologici controlați (Figura 4), a stabilit că din totalul a 338 determinări microbiologice:

- 9,76% au fost determinări de substanțe active prin metoda difuzimetrică,
- 7,4% pentru controlul sterilității,
- 24,56% pentru determinarea numărului total de germeni,
- 24,56% pt. determinarea numărului total de fungi,
- 20,12% pt. evidențierea *E. coli*;
- 5,92% pt. evidențierea *St. aureus*,
- 5,62% pt. evidențierea *Ps. aeruginosa*,
- 0,89 % pt. evidențierea *C. albicans*,
- 0,59 % pt. evidențierea Bacteriilor Gram negative bila-tolerante,
- 0,59% pt. evidențierea *Salmonella spp.*



■ Determinare substanțe active
■ Control sterilitate
■ Determinare NTG
■ Determinare NTF
■ Detectare Escherichia coli

Figura 4. Situația comparativă a controlului de laborator în funcție de determinările microbiologice aferente produselor testate în anul 2013

În cadrul laboratorului se efectuează controlul microbiologic pentru toate formele farmaceutice și pentru toate categoriile terapeutice de produse farmaceutice veterinare, în conformitate cu cerințele stipulate în Farmacopeea Europeană [1].

Analiștii din cadrul laboratorului au participat la o serie de instruirii în laboratoare de profil în Germania pentru următoarele metode [6]:

- testul de sterilitate,
- determinarea numărului total de bacterii aerobe,
- determinarea numărului total de fungi,
- identificarea microorganismelor specific patogene,
- validarea metodelor microbiologice,
- verificarea sterilității și eficienței mediilor de cultură.

Laboratorul de Microbiologie a obținut acreditarea de către RENAR pentru toate metodele de control microbiologic a produselor farmaceutice, iar în luna iunie 2014, va fi auditat de către experții desemnați de către Directoratul european pentru calitatea medicamentelor (European Directorate for Quality of Medicines - EDQM).

De asemenea, din 2008, specialiștii din cadrul laboratorului participă constant la

activitățile rețelei Laboratoarelor Oficiale de Control a Medicamentelor (OMCLnet):

- studii colaborative,
- studii de comparare interlaboratoare,
- prelevare / testare produse farmaceutice veterinare în cadrul programelor europene de control, audit reciproc (MJA), etc.

## Bibliografie

1. Farmacopeea Europeana, editia a 7 a.
2. Ordin ANSVSA nr. 187/2007 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare
3. Ordin ANSVSA nr. 187/2007 pentru aprobarea Normei sanitare veterinare privind Codul produselor medicinale veterinare cu modificarile si completarile ulterioare
4. Hotărârea de Guvern nr. 1156/2014, care aprobă Programului acțiunilor de supraveghere, prevenire, control și eradicare a bolilor la animale, a celor transmisibile de la animale la om, protecția animalelor și protecția mediului, de identificare și înregistrare a bovinelor, suinelor, ovinelor și caprinelor pentru anul 2012
5. Ordin ANSVSA nr. 29 / 2014 pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a Programului de supraveghere și control în domeniul siguranței alimentelor
6. Testarea produselor medicinale pe baza analizei riscului - PA/PH/OMCL(07) 6R / Rețeaua Laboratoarelor Europene Oficiale de Control (OMCL network).