

Hodnocení křížové kontaminace krmných směsí léčivy po výrobě medikovaného krmiva.

Úvod – problematika, legislativa

Odběr vzorků krmné směsi vyráběné následně po výrobě medikovaného krmiva, validace

Výběr hodnotící analytické metody

Hodnocení výsledků na zjištěnou kontaminaci

Závěr

ÚVOD

Účelem tohoto pokynu je poskytnout výrobcům vodítka při posuzování výsledků analýz vzorků krmných směsí vyráběných následně po výrobě medikovaného krmiva, kdy účelem tohoto vzorku je hodnocení rizika křížové kontaminace.

Bezpečnost krmných směsí je nutno hodnotit i z pohledu rizik pro zdraví zvířat (a následně i lidí), které přináší kampaňovitá výroba medikovaných a nemedikovaných krmných směsí na společných zařízeních, s ohledem na rizika kontaminace krmiva nežádoucími látkami a na narůstající rizika vzniku rezistenci mikroorganismů vůči antibiotikům.

V současné době je legislativa* (v případě kontaminace léčivy u krmné směsi vyráběné následně po medikaci) striktní, kdy nepřipouští žádnou kontaminaci. Dle legislativy má krmná směs, aby byla bezpečná, obsahovat pouze deklarované látky, deklarované složení.

Evropskou komisí je v současné době připravován legislativní dokument, který bude řešit problematiku křížové kontaminace krmných směsí léčivy. Po jeho zveřejnění a vstoupení v platnost se tímto dokumentem bude ÚSKVBL řídit.

V oblasti kokcidiostatik, je hodnota maximálního limitu nevyhnutelné křížové kontaminace v krmivech již legislativně dána viz. směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/32/ES, která stanoví maximální limity nevyhnutelné křížové kontaminace necílového krmiva kokcidiostatiky nebo histomonostatiky.

Avšak vzhledem k úrovni technologií a z ekonomického hlediska je v současné době ne vždy možné zajistit stoprocentně nulové množství kontaminace léčivem v krmné směsi vyráběné následně po medikaci. Zároveň s novými vědeckými poznatky a se stále se zdokonalujícími analytickými metodami se hranice možnosti detekovat minimální množství nežádoucí látky (kontaminantů) neustále zvyšuje, což vede ke stále častějším záchytům stopových kontaminací léčivy, aniž by však tyto koncentrace představovaly bezprostřední riziko.

Dále popsané přístupy k hodnocení rizika křížové kontaminace by měly umožnit výrobcům medikovaných krmiv odhalit rizika spojená s výrobou medikovaných krmiv a umožnit přijmout vhodná a účinná opatření k omezení rizik na přípustnou úroveň, a zároveň umožnit ekonomickou výrobu medikovaných krmiv používáním společných zařízení pro výrobu ostatních krmných směsí.

ODBĚR VZORKŮ KS vyráběné následně po výrobě MK

Výrobce medikovaných krmiv je povinen ověřovat v pravidelných intervalech, že křížová kontaminace nepředstavuje riziko pro kvalitu a bezpečnost následně vyráběného krmiva a je povinen v pravidelných** intervalech (které si výrobce stanoví ve svých pracovních postupech – nejméně však jedenkrát ročně, eventuelně dle četnosti výroby) odebírat vzorky krmné směsi, jejíž výroba následuje bezprostředně po výrobě medikovaného krmiva, a provádět analýzu těchto vzorků na obsah léčivé látky, která byla obsažena v předchozím medikovaném krmivu.

Před zahájením výroby medikovaných krmiv výrobce ověří tzv. validací výrobního postupu, že při dodržení stanovených podmínek výrobního postupu a čištění technologie po výrobě medikovaného krmiva nedochází ke křížové kontaminaci následné krmné směsi použitým léčivem.

Při validaci na křížovou kontaminaci je vhodné **odebírat vzorky KS vyráběné následně po výrobě medikovaného krmiva bezprostředně z první a následně z každé další jednotlivé míchačky, aby se odhalila míra přenosu kontaminace mezi jednotlivými míchačkami** a rychlost úplného vyčištění technologie. Není vhodné provádět odběr pouze z celé šarže v případě, že šarže obsahuje více míchaček, případně vzorky smíchat a analyzovat pouze směsný vzorek, protože tím dochází k naředění kontaminace a vzorek nebude odpovídat skutečnému riziku přenosu kontaminace.

Spolu se vzorkem KS ve které je zjišťována kontaminace je vhodné dodat do laboratoře i vzorek stejného druhu KS ve kterém žádná kontaminace daným léčivem určitě není – tento vzorek bude laboratoří použit jako tzv. matrice pro provedení analýzy.

Podle výsledků analýzy je pak následně stanoven vhodný dekontaminační postup, který zajistí, že kontaminace směsi je pod přípustným limitem.

Současně však výrobce musí respektovat, že **po výrobě MK není vyráběna KS směs pro finální kategorii zvířat, zároveň, s ohledem na citlivosti některých druhů zvířat na určitá léčiva, by ale měla být vyráběna následná KS pro stejný druh zvířat (nefinální kategorii), pro jaký bylo určeno medikované krmivo.** V rámci validace je vhodné ověřit i rizika kontaminace při používání společných cest, při granulaci. Plán validaci vždy záleží na celkovém uspořádání výroby a používané technologii.

Následně, při pravidelném ověřování, zda nedochází ke křížové kontaminaci následné KS (např. nedodržováním dekontaminačních postupů), je znovu potřebné odebírat vzorek bezprostředně z první míchačky následující po výrobě medikovaného krmiva, případně i na dalších místech, kde byla identifikována rizika křížové kontaminace při úvodní validaci.

VÝBĚR ANALYTICKÉ METODY pro hodnocení křížové kontaminace

Výběr vzorku pro hodnocení křížové kontaminace by měl být vždy konzultován s příslušnou analytickou laboratoří, analytická metoda zvolená pro hodnocení křížové kontaminace musí být schopná stanovit koncentraci léčivé látky v dané matrici na potřebné nízké úrovni, která by měla být minimálně na úrovni jedné tisícin (0,1%) koncentrace léčivé látky ve vyráběném medikovaném krmivu.

Analytická metoda musí být také odpovídajícím způsobem validována v souladu s pravidly pro analýzu léčiv, pro danou látku musí být jasně stanoven její detekční limit v dané matrici.

Laboratoř analyzující vzorky medikovaných krmiv (včetně vzorků určených k hodnocení rizika křížové kontaminace po výrobě medikovaných krmiv) musí být držitelem Povolení k činnosti kontrolní laboratoře veterinárních léčiv. Dohled ÚSKVBL tak zajišťuje dodržování příslušných standardů SVP, včetně rozsahu validace analytických metod. Seznam laboratoří oprávněných analyzovat vzorky v oblasti medikovaných krmiv je dostupný na internetových stránkách ÚSKVBL.

HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ ZJIŠTĚNÉ KONTAMINACE

Vzhledem k dostupným informacím a s přístupem tzv. předběžné opatrnosti lze považovat obecně za ještě bezpečnou křížovou kontaminaci antibiotiky na úrovni jedné tisíciný léčebné koncentrace.

Zjištěná koncentrace léčivé látky (LL) v první míchačce i v celkovém množství (partii) krmné směsi vyráběné následně po výrobě medikovaného krmiva by měla být v ideálním případě do 0,1% tj. o tři řády (a více) nižší než deklarované množství léčiva v medikovaném krmivu, vyráběném v předchozí šarži.

V případě zjištění koncentrace LL v rozmezí 0,1 – 1% tj. o dva až tři řády nižší než původní koncentrace v medikovaném krmivu je nezbytné přijmout nezbytná organizační opatření, které omezí rizika pro bezpečnost vyráběných krmiv.

V případě zjištění koncentrace LL nad 1% tj. o dva řády (a méně) nižší než původní koncentrace v medikovaném krmivu, musí výrobce ihned přijmout další možná opatření, včetně případného tzv. proplachu technologie vehikulem, která zajistí, že vyráběná krmiva nebudou obsahovat nepřijatelnou kontaminaci léčivy.

Partie (šarže) krmiva s vyšší než 1 % křížovou kontaminací by neměla být považována za bezpečnou.

ZÁVĚR

Výrobci mají legislativně dáno dodržovat pravidla správné výrobní praxe (SVP) při výrobě medikovaných krmiv, resp. léčiv, jak je stanoveno zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech (§73 a §74) a prováděcí vyhláškou č. 229/2009 Sb., o výrobě a distribuci léčiv (část pátá Výroba medikovaných krmiv - § 29, kde je uveden odkaz na SVP v části třetí v § 23 a to ve znění:

„Výrobce přijímá taková technická nebo organizační opatření, aby se zabránilo křížové kontaminaci“, dále má výrobce povinnost stanovit výrobní a čisticí postupy a provést validace atd.), jak také vyžaduje směrnice 90/167/EEC, která je zapracována do výše uvedené legislativy.

Výrobce medikovaných krmiv má povinnost provést validaci výrobního zařízení na křížovou kontaminaci (viz. validační zpráva pro danou technologii při schvalování výroby nebo každé změně v technologii – požadavek správné výrobní praxe pro výrobu léčiv) a tuto rizikovou část výroby pravidelně prověřovat a mít zpracovaný výrobní postup, jehož součástí je i čištění technologie po výrobě medikovaného krmiva a eventuelně, pokud při čištění výrobce použije proplach, nakládání s proplachem.

Aby výrobce byl schopen rizika křížové kontaminace hodnotit, musí při validaci a následné kontrole míry křížové kontaminace volit přístup tzv. nejhoršího možného případu (worst case scenario), kdy kontaminaci stanovuje v první následné míchačce (nikoli v celé následné šarži krmiva), zvolí takovou léčivou látku, pro kterou je dostupná validovaná analytická metoda s potřebnou citlivostí (detekční limit metody minimálně na úrovni 0,1% koncentrace účinné látky v medikovaném krmivu) a stanoví všechna kritická místa, kde může ke kontaminaci docházet.

Poznámky:

* - viz. Nařízení 1831/2003 čl.5 odst.4 („jiná antibiotika než kokcidiostatika nebo histomonostatika jako doplňkové látky se v krmivech nepovolují“, z toho vyplývá, že tudíž nejsou stanoveny žádné limity pro kontaminace krmiv jinými antibiotiky, resp. léčivy

- viz Nařízení 767/2009 čl.4 „...krmivo musí být bezpečné a nezávadné.. „,

- viz §23 odst.2 vyhlášky č. 229/2008 Sb. o výrobě a distribuci léčiv

** - viz § 29 odst.2 vyhlášky č. 229/2008 Sb. o výrobě a distribuci léčiv