

Tabella 5.1.3.-1.- *Preparazioni parenterali ed oftalmiche*

	Riduzione logaritmica				
	6 h	24 h	7 d	14 d	28 d
Batteri A	2	3	—	—	NR*
B	—	1	3	—	NI**
Funghi A	—	—	2	—	NI
B	—	—	—	1	NI

\* NR: nessun recupero  
 \*\* NI: nessun incremento

I criteri A rappresentano l'efficacia raccomandata che si deve conseguire. In casi giustificati in cui i criteri A non possono essere rispettati, per esempio a causa di un aumento del rischio di reazioni indesiderate, devono essere soddisfatti i criteri B.

Tabella 5.1.3.-2.- *Preparazioni per uso topico*

	Riduzione logaritmica			
	2 d	7 d	14 d	28 d
Batteri A	2	3	—	NI
B	—	—	3	NI
Funghi A	—	—	2	NI
B	—	—	1	NI

I criteri A rappresentano l'efficacia raccomandata che si deve conseguire. In casi giustificati in cui i criteri A non possono essere rispettati, per esempio a causa di un aumento del rischio di reazioni indesiderate, devono essere soddisfatti i criteri B.

Tabella 5.1.3.-3.- *Preparazioni per uso orale*

	Riduzione logaritmica	
	14 d	28 d
Batteri	3	NI
Funghi	1	NI

I criteri sopra riportati rappresentano l'efficacia raccomandata che si deve conseguire.

**5.1.4. QUALITÀ MICROBIOLOGICA DELLE PREPARAZIONI FARMACEUTICHE E DELLE SOSTANZE PER USO FARMACEUTICO NON STERILI**

La presenza di alcuni microrganismi nelle preparazioni non sterili può ridurre fino ad annullare l'attività terapeutica del prodotto e costituisce un danno potenziale per la salute del paziente.

I produttori sono dunque tenuti ad assicurare una bassa carica microbica nelle forme farmaceutiche finite mediante l'applicazione delle linee guida sulle Buone Pratiche di Fabbricazione (Good Manufacturing Practice) durante la produzione, la conservazione e la distribuzione delle preparazioni farmaceutiche.

Il controllo microbiologico dei prodotti non sterili è realizzato secondo i metodi descritti nei capitoli generali 2.6.12 e 2.6.13.

I criteri di accettazione applicabili ai prodotti farmaceutici non sterili basati sulla conta dei microrganismi aerobi totali (CMAT) e sulla conta dei funghi/lieviti totali (CFLT) sono indicati nelle Tabelle 5.1.4.-1 e 5.1.4.-2. I criteri di accettazione sono basati su risultati singoli o sulla media delle conte ripetute quando si effettuano più conte (per es. la conta su piastra). Quando è prescritto un criterio di accettazione per la qualità microbiologica, è interpretato come segue:

- $10^1$  UFC: numero massimo accettabile = 20
- $10^2$  UFC: numero massimo accettabile = 200
- $10^3$  UFC: numero massimo accettabile = 2000 e così via.

La Tabella 5.1.4.-1 comprende una lista di microrganismi specificati per i quali sono stabiliti dei criteri di accettazione. La lista non è necessariamente esaustiva e può essere necessario sottoporre a saggio una data preparazione per evidenziare la presenza di altri microrganismi a seconda della natura dei materiali di partenza e del processo di produzione.

Se è stato dimostrato che nessuno dei saggi prescritti consentirà una valida conta dei microrganismi al livello prescritto, si utilizza un metodo convalidato che ha un limite di rivelazione il più possibile vicino al criterio di accettazione indicato.

## Qualità microb. delle preparaz. farmaceutiche e delle sostanze per uso farmaceutico non sterili

Tabella 5.1.4-1. Criteri di accettazione per la qualità microbiologica delle Forme Farmaceutiche non sterili

Via di somministrazione	CMAT (UFC/g o UFC/ml)	CFLT (UFC/g o UFC/ml)	Microrganismi specificati
Preparazioni non acquose per uso orale	$10^3$	$10^2$	Assenza di <i>Escherichia coli</i> (1 g o 1 ml)
Preparazioni acquose per uso orale	$10^2$	$10^1$	Assenza di <i>Escherichia coli</i> (1 g o 1 ml)
Uso rettale	$10^3$	$10^2$	—
Uso per mucosa orale Uso gengivale Uso cutaneo Uso nasale Uso auricolare	$10^2$	$10^1$	Assenza di <i>Stafilococcus aureus</i> (1 g o 1 ml) Assenza di <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g o 1 ml)
Uso vaginale	$10^2$	$10^1$	Assenza di <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g o 1 ml) Assenza di <i>Stafilococcus aureus</i> (1 g o 1 ml) Assenza di <i>Candida albicans</i> (1 g o 1 ml)
Cerotti transdermici (limiti per cerotto transdermico, incluso lo strato adesivo ed il supporto)	$10^2$	$10^1$	Assenza di <i>Stafilococcus aureus</i> (1 cerotto) Assenza di <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 cerotto)
Uso inalatorio (requisiti specifici si applicano alle preparazioni liquide dispensate mediante nebulizzazione)	$10^2$	$10^1$	Assenza di <i>Stafilococcus aureus</i> (1 g o 1 ml) Assenza di <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g o 1 ml) Assenza di batteri gram-negativi resistenti ai sali biliari (1 g o 1 ml)
Disposizione apposita della Farmacopea Europea per le forme farmaceutiche orali contenenti materie prime di origine naturale (animale, vegetale o minerale) che non consentono un trattamento antimicrobico preliminare e per le quali l'Autorità competente ammette una CMAT delle materie prime superiore a $10^3$ UFC per grammo o per millilitro	$10^4$	$10^2$	Non più di $10^2$ UFC di batteri gram-negativi resistenti ai sali biliari (1 g o 1 ml) Assenza di <i>Salmonella</i> (10 g o 10 ml) Assenza di <i>Escherichia coli</i> (1 g o 1 ml) Assenza di <i>Stafilococcus aureus</i> (1 g o 1 ml)
Disposizione apposita della Farmacopea Europea per i medicinali a base di piante composte esclusivamente da una o più droghe vegetali (intere, in frammenti o in polvere): - medicinali a base di piante ai quali si aggiunge acqua bollente prima dell'uso - medicinali a base di piante ai quali non si aggiunge acqua bollente prima dell'uso	$10^7$ $10^5$	$10^5$ $10^4$	Non più di $10^2$ UFC di <i>Escherichia coli</i> (Vedi Appendice) (1 g o 1 ml) Non più di $10^3$ UFC di batteri gram-negativi resistenti ai sali biliari (1 g o 1 ml) Assenza di <i>Escherichia coli</i> (1 g o 1 ml) Assenza di <i>Salmonella</i> (10 g o 10 ml)

## Applicazione del concetto $F_0$ alla sterilizzazione mediante vapore delle preparazioni acquose

Tabella 5.1.4-2. *Criteri di accettazione per la qualità microbiologica delle sostanze per uso farmaceutico non sterili*

	CMAT (UFC/g o UFC/ml)	CFLT (UFC/g o UFC/ml)
Sostanze per uso farmaceutico	$10^3$	$10^2$

Oltre ai microrganismi indicati nella Tabella 5.1.4.-1, la significatività della presenza di altri microrganismi è valutata rispetto a diversi fattori:

- uso del prodotto: rischio variabile a seconda della via di somministrazione (occhi, naso, tratto respiratorio);
- natura del prodotto: la sua capacità di favorire la crescita microbica, la presenza di un'adeguata conservazione antimicrobica;
- modo di somministrazione;
- categorie di pazienti previsti: il rischio differisce tra neonati, bambini, persone debilitate;
- l'uso di agenti immunosoppressori, corticosteroidi;
- presenza di patologie, sanguinamento, danno d'organo.

Quando giustificato, una valutazione del rischio dei principali fattori in gioco è condotta da personale con formazione specifica in analisi microbiologica ed interpretazione dei dati microbiologici. Per le materie prime questa valutazione tiene conto del trattamento al quale è sottoposto il prodotto, delle tecniche correnti di controllo e della disponibilità di materiali della qualità desiderata.

**Appendice: disposizione apposita della Farmacopea Europea per i medicinali a base di piante composti esclusivamente da una o più droghe vegetali (intere, in frammenti o in polvere): saggio quantitativo per *E. Coli***

Operare secondo il protocollo seguente.

**Preparazione del campione e pre-incubazione.** Preparare un campione utilizzando una diluizione 1:10 di almeno 1 g del prodotto in esame come descritto nel capitolo generale 2.6.12, ed utilizzare quantità corrispondenti a 0,1 g, 0,01 g e 0,001 g (o 0,1 ml, 0,01 ml e 0,001 ml) per inoculare una quantità appropriata di campione (determinata come prescritto nella sezione 3-4 del capitolo generale 2.6.13 nel terreno liquido di idrolizzato di soia e caseina. Mescolare ed incubare a 30-35 °C per 18-24 h.

**Selezione del campione e sottocoltura.** Agitare il contenitore, trasferire 1 ml di terreno liquido di peptone di soia e caseina in 100 ml di terreno liquido di MacCon-

key ed incubare a 42-44 °C per 24-48 h. Allestire una sottocoltura su piastra di agar MacConkey a 30-35 °C per 18-72 h.

**Interpretazione.** La crescita di colonie indica la possibile presenza di *E. Coli*. Questa è confermata dai saggi di identificazione.

Registrare la quantità più piccola di prodotto che dà un risultato positivo e la quantità più grande di prodotto che dà un risultato negativo.

Determinare il numero probabile di batteri con l'ausilio della tabella riportata di seguito.

Risultati ottenuti con una quantità di prodotto di			Numero probabile di batteri per grammo o millilitro di prodotto
0,1 g o 0,1 ml	0,01 g o 0,01 ml	0,001 g o 0,001 ml	
+	+	+	$> 10^3$
+	+	-	$< 10^3$ e $> 10^2$
+	-	-	$< 10^2$ e $> 10$
-	-	-	$< 10$

### 5.1.5. APPLICAZIONE DEL CONCETTO $F_0$ ALLA STERILIZZAZIONE MEDIANTE VAPORE DELLE PREPARAZIONI ACQUOSE

*Questo paragrafo è pubblicato a titolo di informazione.*

Il valore  $F_0$  del processo di sterilizzazione mediante vapore saturo esprime la letalità, in termini di tempo in minuti ad una temperatura di 121 °C, conseguita con il processo sul prodotto nel suo contenitore finale con riferimento a microrganismi che hanno un valore  $Z$  teorico di 10.

Il valore  $F_0$  totale del processo considera le fasi di riscaldamento e di raffreddamento del ciclo e può essere calcolato mediante integrazione dei tassi di letalità rispetto al tempo ad intervalli discreti di temperatura.

Quando un ciclo di sterilizzazione mediante vapore viene scelto sulla base del concetto  $F_0$ , si deve assicurare che esso permetta di ottenere in maniera costante un'adeguata sicurezza di sterilità. Oltre alla convalida del processo, può essere anche necessario effettuare un controllo microbiologico continuo e rigoroso durante la produzione di routine per dimostrare che i parametri microbiologici sono compresi nei livelli di tolleranza definiti in modo da dare un LAS (Livello di Assicurazione di Sterilità) di  $10^{-6}$  o superiore.

Nell'ambito della sterilizzazione mediante vapore, il valore  $Z$  rappresenta la resistenza al calore di un