

**D.M. 23 ottobre 1958 <sup>(1)</sup>.**

**Norme per la fabbricazione dei preparati farmaceutici a base di fermenti lattici <sup>(2)</sup>.**

-----  
<sup>(1)</sup> Pubblicato nella Gazz. Uff. 24 novembre 1958, n. 282.

<sup>(2)</sup> Vedi gli artt. 180 e 182, T.U. delle leggi sanitarie (si veda il [R.D. 27 luglio 1934, n. 1265](#)), e il [R.D. 18 giugno 1905, n. 407](#), riportato al n. G/I: in particolare, l'art. 10 di quest'ultimo.

---

Gli istituti e le ditte produttrici di preparati farmaceutici a base di fermenti lattici dovranno attenersi nella fabbricazione di detti prodotti alle seguenti norme:

*Idoneità dei ceppi prescelti.*

1) *I lattobacilli debbono essere vivi e biochimicamente attivi.*

Tali requisiti si riferiscono sia ai «fermenti lattici» normali che a quelli resistenti agli antibiotici.

La resistenza dev'essere di alto grado, con i seguenti minimi: penicillina 5U/cmc; streptomina 500 gamma/cmc; neomicina 500 gamma/cmc; cloramfenicolo 50 gamma/cmc; tetraciclina 50 gamma/cmc; eritromicina 10 gamma/cmc.

2) *Resistenza dei lattobacilli all'invecchiamento.*

Poiché non tutti i lattobacilli presentano la stessa resistenza all'invecchiamento, potendo oscillare, in determinati terreni colturali, la vitalità di alcuni di essi da tre mesi (p. es. *Lactobacillus bulgaricus*) a dodici mesi (p. es. *Streptococcus lactis*), è necessaria l'esatta conoscenza delle caratteristiche morfologiche e biologiche (tintoriali, colturali, attività biochimiche, immunologiche, ecc.) dei lattobacilli, nonché dell'esatta posizione sistematica degli stipiti impiegati nella realizzazione delle specialità da porre in commercio, in modo da essere sicuri di aver usato lattobacilli idonei all'impiego terapeutico.

3) *Carica batterica elevata.*

Le ditte debbono curare che la carica batterica iniziale dei lattobacilli nella preparazione farmaceutica sia non inferiore a 200 milioni per cmc di sospensione liquida, liofilizzata od essiccata. Alla data di scadenza la carica batterica non dovrà essere inferiore al 50% di quella iniziale, per cui tale data di scadenza dovrà essere determinata in base alla curva di mortalità dei lattobacilli adoperati.

Qualora si preparino fermenti lattici misti con presenza di *Lactobacillus bulgaricus*, può essere tollerato che questo sia morto a condizione che il numero degli altri lattobacilli vivi presenti nel prodotto corrisponda al numero dei germi vivi dichiarati dalla ditta.

4) *Sistema tampone e mezzo colturale per la conservabilità del prodotto nel tempo.*

Le ditte dovranno tener presente che la sopravvivenza dei lattobacilli è influenzata dal mezzo di conservazione adoperato e dal tipo di preparazione prescelta (liquido, liofilizzato o essiccato). Nelle preparazioni in mezzo liquido, soprattutto se questo non è stato idoneamente tamponato, si ha infatti un'alta mortalità di germi perché questi, nell'evolvere secondo le diverse fasi della curva di crescita, producono acido lattico e, quindi, un'acidificazione del mezzo colturale, il che è dannoso alla vitalità dei germi. Peraltro, l'attività metabolica dei lattobacilli, provocando una diminuzione dei metaboliti nel mezzo colturale ed un accumulo in esso di cataboliti, rende sempre più difficili le condizioni di vita per i lattobacilli.

Il mezzo colturale dev'essere quindi ricco di metaboliti essenziali in modo da assicurare la vitalità dei germi e quindi la loro attività terapeutica.

#### 5) *Preparazioni liofilizzate.*

In tali preparati, in cui i germi trovansi in stasi metabolica, la validità è notevolmente superiore a quella dei germi preparati con colture in mezzo liquido od essiccato. Tuttavia, le ditte dovranno tener presente la non meno alta mortalità dei germi durante lo stesso processo di liofilizzazione quando non si operi con adatta apparecchiatura e con appropriata tecnica. Per questo si raccomanda che nelle preparazioni allo stato liofilo, la carica batterica denunciata debba essere quella esistente dopo l'avvenuta liofilizzazione e non quella della coltura o della sospensione batterica di partenza.

#### 6) *Preparazioni essiccate.*

Nelle preparazioni essiccate, ottenute attraverso vari procedimenti, i germi trovansi pure in stasi metabolica. In questo caso il periodo di validità è condizionato da diversi fattori, come l'assenza di specie contaminanti, basso grado di umidità e protezione dall'ambiente esterno. In perfette condizioni, questi fermenti possono aver una validità anche di un anno.

#### 7) *Attività fermentativa su latte.*

Alla data di preparazione, l'attività fermentativa su latte di un cmc di sospensione liquida, liofilizzata od essiccata di lattobacilli dovrà espletarsi su cmc 19 di latte entro 24 ore. Alla data di scadenza, tale attività non dovrà espletarsi in un tempo superiore alle 48 ore.

Delle caratteristiche rapidamente sopra cennate, le ditte dovranno farne menzione nelle etichette che accompagnano le confezioni dei fermenti lattici, precisando i seguenti dati:

- a) tipo di preparazione (es. sospensione liquida, liofilizzata od essiccata di lattobacilli vivi, normali o resistenti agli antibiotici);
- b) specie batterica impiegata (definita secondo le regole tassonomiche stabilite dalla Commissione internazionale di nomenclatura dell'A.I.S.M.);
- c) composizione del liquido e delle sostanze in cui i germi sono sospesi od incorporati (specificando i componenti essenziali, i fattori vitaminici o terapeutici aggiunti);
- d) sostanza protettrice (se presente);
- e) carica batterica (dovrà essere indicata la carica batterica del prodotto finito; tale carica dovrà riferirsi ai soli germi vivi);

f) periodo di validità (da calcolare in base alla curva di mortalità dei germi presenti nel preparato): la validità si considera scaduta quando il numero dei germi, vivi e biochimicamente attivi, scenda al di sotto del 50%. La ditta deve dichiarare quale è il tempo medio necessario per raggiungere tale soglia.

*Norme generali per la produzione ed il controllo.*

Le ditte che producono fermenti lattici debbono possedere una attrezzatura tecnica di produzione e controllo adatta al fine che si propongono.

I controlli sul prodotto finito comprenderanno i seguenti accertamenti:

- 1) controllo morfologico dei germi;
- 2) controllo colturale dei germi;
- 3) controllo di purezza;
- 4) controllo della resistenza agli antibiotici (da eseguirsi sulle preparazioni contenenti germi antibiotico-resistenti);
- 5) controllo dell'attività fermentativa sul latte;
- 6) prova della catalasi;
- 7) controllo della carica batterica;
- 8) controllo quantitativo delle vitamine (solo di quelle aggiunte e non di quelle eventualmente elaborate) o di altri fattori di crescita.

I ceppi batterici impiegati nelle preparazioni denominate «fermenti lattici» debbono corrispondere ai seguenti requisiti:

- a) purezza;
- b) classificazione secondo le regole tassonomiche stabilite dalla Commissione internazionale di nomenclatura dell'A.I.S.M.;
- c) conservazione su idonei terreni colturali solidi o a mezzo di procedimenti di essiccamento o liofilizzazione.

Tali ceppi dovranno essere conservati nelle migliori condizioni e saranno a disposizione per ogni eventuale controllo.

La ditta preparatrice dei «fermenti lattici» dovrà tenere aggiornato a disposizione di un eventuale controllo un registro nel quale saranno riportati i seguenti dati:

- 1) numero della preparazione e numero dei flaconcini o fiale adoperati per il controllo microbiologico;
- 2) terreno colturale impiegato;

3) risultati dei controlli eseguiti sulla preparazione.

Contro gli inadempienti sarà provveduto a sensi di legge.

Il presente decreto sarà pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

-----

