

I. PREFAZIONE

La qualità delle sostanze per uso farmaceutico come garanzia per la loro sicurezza d'uso ed efficacia deve essere valutata in base a norme, ovvero specifiche, continuamente aggiornate nei confronti del progresso scientifico-tecnologico, di eventuali problemi emergenti e dello sviluppo regolatorio. Ciò comporta una costante e dinamica revisione dei testi che costituiscono tali norme e la conseguente loro pubblicazione nella "farmacopea di riferimento".

Per i Paesi dell'Unione Europea la "farmacopea di riferimento" è costituita dai testi in vigore della Farmacopea Europea e delle eventuali farmacopee nazionali; questi ultimi sono infatti, nella UE, norme sopranazionali. Per quanto riguarda il nostro Paese, la 6ª edizione della Farmacopea Europea e supplementi (pubblicata e recepita in inglese e francese ed in vigore dal 1 gennaio 2008) insieme alla presente XII ed. della FU costituiscono, oggi, la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana. Un certo numero dei testi europei e nazionali in essa contenuti sono stati oggetto del citato processo di revisione. Un particolare aspetto che ha caratterizzato tale processo nei testi europei riguarda le monografie generali. Come riportato nella stessa introduzione della 6ª edizione della Farmacopea Europea tali monografie non solo sono complementari per le singole monografie specifiche ma contengono norme che debbono essere applicate, tranne quando dichiarato esplicitamente, anche per le singole sostanze per le quali non esiste la relativa monografia di farmacopea.

Come noto l'obbligo di detenzione in farmacia, sia essa ospedaliera che pubblica, è limitato alla sola XII ed. della FU. Ne consegue che il farmacista che esplica un'attività preparatoria (attività, da effettuare nel rispetto di un Sistema di Assicurazione della Qualità, sempre più rivolta a formule personalizzate ovvero a sole preparazioni magistrali), deve provvedere alla acquisizione dei testi europei necessari per una corretta esecuzione delle preparazioni stesse. Al riguardo, a parziale supporto del farmacista è stato ritenuto opportuno inserire nella FU un certo numero di monografie europee di carattere generale; tra queste la monografia "Sostanze per uso farmaceutico" che riveste particolare rilevanza per il farmacista. Infatti in essa è previsto che, quando una sostanza non descritta in una singola monografia di farmacopea viene utilizzata in un prodotto medicinale preparato estemporaneamente per le esigenze di singoli pazienti, è compito del farmacista decidere, mediante una valutazione di rischio (valutazione da effettuare alla luce della qualità della sostanza a disposizione e del suo uso proposto), il rispetto o meno delle specifiche imposte dalla monografia generale stessa.

- le istruzioni per l'uso compreso l'intervallo tra le somministrazioni e il numero massimo di somministrazioni raccomandate,
- le specie bersaglio riceventi alle quali il sierimmune è destinato,
- la dose raccomandata per le differenti specie,
- la(e) via(e) di somministrazione,
- il nome della specie degli animali donatori,
- la quantità massima di proteine totali,
- il nome e la quantità di ogni conservante antimicrobico o ogni altra sostanza aggiunta al sierimmune,
- qualsiasi controindicazione all'uso del sierimmune, comprese le avvertenze necessarie relative ai pericoli della somministrazione in sovradosaggio,
- per i sierimmuni liofilizzati:
 - il nome o la composizione e il volume del liquido da aggiungere per la ricostituzione,
 - il periodo di tempo entro il quale il sierimmune deve essere utilizzato dopo la ricostituzione.

2034

SOSTANZE PER USO FARMACEUTICO

Corpora ad usum pharmaceuticum

DEFINIZIONE

Le sostanze per uso farmaceutico sono sostanze organiche o inorganiche, utilizzate come sostanze attive o eccipienti per la produzione di prodotti medicinali per uso umano o veterinario. Possono essere ottenute da fonti naturali o prodotte per estrazione da materie prime, per fermentazione o per sintesi.

Questa monografia generale non si applica alle droghe vegetali, alle droghe vegetali per preparazioni omeopatiche, alle preparazioni a base di droghe vegetali, agli estratti, alle tinture madri per preparazioni omeopatiche che sono oggetto di monografie generali separate (*Droghe vegetali* (1433), *Droghe vegetali per preparazioni omeopatiche* (2045), *Preparazioni a base di droghe vegetali* (1434), *Estratti* (0765), *Tinture madri per preparazioni omeopatiche* (2029)).

Non si applica alle materie prime per preparazioni omeopatiche tranne quando nella parte non-omeopatica della Farmacopea è presente la singola monografia per la sostanza in questione.

Quando una sostanza per uso farmaceutico non descritta in una singola monografia della Farmacopea viene usata in un prodotto medicinale preparato per le speciali esigenze di singoli pazienti, l'osservanza di quanto previsto dalle specifiche della presente monografia generale viene decisa alla luce di una valutazione di rischio che prende in considerazione sia il tipo di qualità disponibile della sostanza che il suo uso previsto.

Quando i prodotti medicinali sono fabbricati utilizzando sostanze per uso farmaceutico di origine umana o animale, si applicano i requisiti del capitolo 5.1.7. *Sicurezza virale*.

Le sostanze per uso farmaceutico possono essere utilizzate sia come tali che come materie prime di una successiva formulazione per la preparazione di prodotti medicinali. In funzione del tipo di formulazione alcune sostanze possono essere usate sia come sostanze attive che come eccipienti. Le sostanze solide possono essere compattate, rivestite, granulate, polverizzate fino ad una certa finezza o possono essere sottoposte ad altri trattamenti.

Una monografia è applicabile ad una sostanza trattata con un eccipiente solo quando tale trattamento viene menzionato nella sezione Definizione della monografia.

Sostanza per uso farmaceutico di qualità speciale. Salvo indicazione diversa o limitazione specifica nelle singole monografie, una sostanza per uso farmaceutico è destinata all'uso umano e veterinario, ed è di qualità appropriata per la produzione di tutte le forme farmaceutiche nelle quali può essere utilizzata.

Polimorfismo. Le singole monografie generalmente non specificano forme cristalline o amorfe, a meno che non sia influenzata la biodisponibilità. Tutte le forme di una sostanza per uso farmaceutico soddisfano ai requisiti della monografia, se non diversamente indicato.

PRODUZIONE

Le sostanze per uso farmaceutico sono prodotte mediante procedure destinate ad assicurare una qualità riproducibile, e soddisfano ai requisiti della singola monografia o alle specifiche approvate.

Per il controllo delle impurezze nelle sostanze per uso farmaceutico si applicano le disposizioni del capitolo generale 5.10.

Che sia o no specificato nella singola monografia che la sostanza per uso farmaceutico:

- è una proteina ricombinante o un'altra sostanza ottenuta in seguito a modificazione genetica, la sostanza soddisfa, se del caso, anche ai requisiti della monografia generale sui *Prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante (0784)*;
- è ottenuta da animali suscettibili alle encefalopatie spongiformi trasmissibili diverse dall'infezione sperimentale, la sostanza soddisfa, se del caso, anche ai requisiti della monografia generale sui *Prodotti aventi il rischio di trasmettere gli agenti delle encefalopatie spongiformi animali (1483)*;
- è una sostanza ottenuta mediante un processo di fermentazione, in cui i microrganismi interessati siano o no modificati mediante procedimenti tradizionali o mediante la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA), la sostanza soddisfa, se del caso, ai requisiti della monografia generale *Prodotti di fermentazione (1468)*.

Se durante la produzione sono utilizzati solventi, essi devono essere di qualità appropriata; anche la loro tossicità e il loro livello residuo (5.4) sono da prendere in considerazione. Se durante la produzione è usata acqua, essa deve essere di qualità appropriata.

Se le sostanze sono prodotte o trattate per ottenere una certa forma o qualità, quella forma specifica o qualità della sostanza soddisfa ai requisiti della monografia. Alcuni saggi correlati con la funzionalità possono essere descritti per il controllo di proprietà suscettibili di influenzare l'idoneità della sostanza e conseguentemente le proprietà delle forme farmaceutiche preparate da essa.

Le *sostanze polverizzate* possono essere trattate in modo da ottenere un certo grado di finezza (2.9.35).

Le *sostanze compattate* sono trattate al fine di aumentare le dimensioni delle particelle, di ottenere particelle di una forma specifica e/o di aumentare la massa della sostanza per unità di volume.

Le *sostanze attive rivestite* sono costituite da particelle della sostanza attiva rivestite con uno o più eccipienti appropriati.

Le *sostanze attive granulate* sono particelle con dimensione e/o forma specifica prodotte mediante granulazione a partire direttamente dalla sostanza attiva o mediante l'uso di uno o più appropriati eccipienti. Se le sostanze sono trattate con eccipienti, questi soddisfano ai requisiti della loro monografia o, qualora non esista tale monografia, alle specifiche approvate.

Quando le sostanze attive sono state trattate con eccipienti per produrre, ad esempio, sostanze rivestite o granulate, il trattamento deve essere fatto nel rispetto

della buona pratica di fabbricazione (GMP) e le sostanze trattate sono considerate come intermedi nella fabbricazione di un prodotto medicinale.

CARATTERI

Le indicazioni che figurano nella sezione Caratteri (per es. indicazioni circa la solubilità o una temperatura di decomposizione) non devono essere interpretate in senso stretto, e non costituiscono specifiche. Esse sono riportate come informazione.

Quando una sostanza può presentare polimorfismo, questo può essere segnalato nei Caratteri al fine di attirare l'attenzione dell'utilizzatore su questa caratteristica di cui si deve tener conto durante la formulazione di una preparazione.

IDENTIFICAZIONE

Nel caso in cui la sezione Identificazione di una singola monografia contenga *Prima identificazione* e *Seconda identificazione*, il saggio o i saggi che costituiscono la *Prima identificazione* possono essere usati in qualunque circostanza. Il saggio o i saggi che costituiscono la *Seconda identificazione* possono essere usati a condizione che si dimostri che la sostanza provenga da un lotto certificato "conforme" a tutte le specifiche della monografia.

SAGGI

Polimorfismo (5.9). Se la natura di una forma cristallina o amorfa impone certe restrizioni per essere usata nelle preparazioni, la natura della specifica forma cristallina o amorfa viene identificata, la sua morfologia è adeguatamente controllata e la sua identità è riportata in etichetta.

Sostanze correlate. Se non diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le impurezze organiche presenti nelle sostanze attive devono essere dichiarate, identificate ogni volta che sia possibile, e qualificate così come indicato nella Tabella 2034.-1.

Particolari limiti possono essere applicati per quelle impurezze che hanno una non comune attività, o che danno luogo ad effetti farmacologici inaspettati o ad effetti tossici.

Qualora una singola monografia non preveda un adeguato controllo per una nuova impurezza, deve essere sviluppato un saggio adeguato per tale controllo ed incluso nelle specifiche della sostanza.

Questi requisiti non si applicano ai prodotti biologici e biotecnologici, ai peptidi, agli oligonucleotidi, ai prodotti radiofarmaceutici, ai prodotti di fermentazione e ai prodotti semisintetici da questi derivati, ai prodotti grezzi di origine animale o vegetale, o ai prodotti a base di erbe.

Tabella 2034.-1. *Dichiarazione, Identificazione e Qualificazione delle impurezze organiche nelle sostanze attive.*

Uso	Dose massima giornaliera	Soglia di dichiarazione	Soglia di identificazione	Soglia di qualificazione
Uso umano o uso umano e veterinario	≤ 2 g/giorno	> 0,05 per cento	> 0,10 per cento o assunzione quotidiana > 1,0 mg (la più bassa delle due)	> 0,15 per cento o assunzione quotidiana > 1,0 mg (la più bassa delle due)
Uso umano o uso umano e veterinario	> 2 g/giorno	> 0,03 per cento	> 0,05 per cento	> 0,05 per cento
Uso solo veterinario	Non applicabile	> 0,1 per cento	> 0,2 per cento	> 0,5 per cento

Solventi residui. Il contenuto di solventi residui è limitato secondo i principi definiti nel capitolo generale (5.4), usando il metodo generale (2.4.24) o altri metodi appropriati.

Nel caso in cui viene effettuata la determinazione quantitativa di un solvente residuo ma non viene eseguito un saggio per la perdita all'essiccamento, il contenuto di solvente residuo deve essere preso in considerazione per il calcolo del contenuto della sostanza attiva, del potere rotatorio specifico e della assorbanza specifica.

Qualità microbiologica. Le singole monografie danno i criteri di accettabilità della qualità microbiologica dove tale controllo è necessario. La tabella 5.1.4-2. *Criteri di accettabilità della qualità microbiologica delle sostanze per uso farmaceutico non-sterili* nel capitolo 5.1.4. *Qualità microbiologica delle preparazioni farmaceutiche* fornisce raccomandazioni sulla qualità microbiologica che sono di rilevanza generale per le sostanze soggette a contaminazione microbica. A seconda della natura delle sostanze e del loro uso previsto, possono essere giustificati differenti criteri di accettazione.

Sterilità (2.6.1). Le sostanze per uso farmaceutico destinate alla preparazione di forme farmaceutiche sterili senza essere sottoposte ad un ulteriore appropriato procedimento di sterilizzazione, o presentate come sostanze sterili, soddisfano al saggio di sterilità.

Endotossine batteriche (2.6.14). Le sostanze per uso farmaceutico presentate come sostanze esenti da endotossine batteriche soddisfano al saggio per le endotossine batteriche. Il limite e il metodo di saggio da utilizzare (se non si applica il metodo di gelificazione A) sono indicati nella specifica monografia. Il limite è calcolato secondo le *Linee guida del Saggio per le Endotossine batteriche (2.6.14)*, a meno che un limite inferiore sia giustificato dai risultati ottenuti con i lotti di produzione, o sia richiesto dal-

l'autorità competente. Se è prescritto un saggio per le endotossine batteriche, non è richiesto un saggio per i pirogeni.

Pirogeni (2.6.8). Le sostanze per uso farmaceutico per le quali è giustificato l'utilizzo del saggio per i pirogeni al posto del saggio per le endotossine batteriche e che sono presentate come sostanze esenti da pirogeni, soddisfano al saggio per i pirogeni. Il limite e il metodo di saggio da utilizzare sono indicati nella specifica monografia o approvati dall'autorità competente. Il saggio per le endotossine batteriche, può sostituire quello per i pirogeni sulla base di un appropriato saggio di convalida tra il saggio per le endotossine batteriche e quello per i pirogeni.

Proprietà supplementari. Il controllo di proprietà particolari (per es. le caratteristiche fisiche, le proprietà correlate con la funzionalità) può essere necessario per alcuni procedimenti di fabbricazione o per alcune formulazioni. Qualità particolari di una sostanza (come sostanza sterile, esente da endotossine, apirogena ecc.) possono essere ottenute per la produzione di preparazioni per uso parenterale o di altre forme farmaceutiche, e i requisiti appropriati possono essere specificati nella singola monografia.

DOSAGGIO

Se non diversamente giustificato ed autorizzato, il titolo delle sostanze per uso farmaceutico viene determinato mediante metodi appropriati.

ETICHETTE

In generale, l'etichetta è disciplinata da accordi internazionali e da regolamenti sovranazionali e nazionali. Le indicazioni che figurano sotto la voce Etichette non

sono dunque complete e, inoltre, sono obbligatorie ai fini della Farmacopea solo le specifiche necessarie a dimostrare la conformità o meno ai requisiti della monografia. Tutte le altre informazioni sono indicate a titolo di raccomandazione. Quando nella Farmacopea è usato il termine "etichetta", le indicazioni possono apparire sul contenitore, sulla confezione, su un foglietto che accompagna la confezione o sul certificato di analisi allegato al prodotto come deciso dall'autorità competente.

Se del caso, l'etichetta prevede le indicazioni che la sostanza è:

- destinata ad un uso specifico,
- di una forma cristallina distinta,
- di uno specifico grado di finezza,
- compattata,
- rivestita,
- granulata,
- sterile,
- esente da endotossine batteriche,
- esente da pirogeni,
- contenente agenti di scorrimento.

Se del caso, l'etichetta riporta:

- il grado di idratazione,
- il nome e la concentrazione di ogni sostanza aggiunta (per esempio un conservante antimicrobico o un anti-ossidante).

Quando la sostanza attiva è stata lavorata con aggiunta di un eccipiente o di eccipienti, l'etichetta riporta gli eccipienti utilizzati ed il contenuto della sostanza attiva e degli eccipienti.

0153

VACCINI PER USO UMANO

Vaccina ad usum humanum

DEFINIZIONE

I vaccini per uso umano sono preparazioni contenenti antigeni capaci di indurre una immunità attiva e specifica nell'uomo nei confronti di un agente infettante o di una tossina o di un antigene elaborato da esso. Le risposte immunitarie comprendono l'induzione dei

meccanismi innati ed adattativi (cellulari, umorali) del sistema immunitario. Deve essere dimostrato che i vaccini per uso umano hanno un'attività immunogena ed un'innocuità accettabili nell'uomo secondo la scheda di somministrazione prevista.

I vaccini per uso umano possono contenere: organismi interi (batteri, virus o parassiti) inattivati mediante mezzi chimici o fisici che mantengono appropriate proprietà immunogene; organismi interi vivi che sono normalmente non virulenti o che sono stati trattati per attenuare la loro virulenza ma mantengono adeguate proprietà immunogene; antigeni estratti da microrganismi o secreti da essi oppure prodotti mediante ingegneria genetica o sintesi chimica. Gli antigeni possono essere usati nel loro stato nativo o possono essere detossificati mediante mezzi chimici o fisici e possono essere aggregati, polimerizzati o coniugati ad un supporto per aumentare la loro immunogenicità.

I vaccini possono contenere un adiuvante. Quando l'antigene è adsorbito su un adiuvante minerale il vaccino è definito vaccino «adsorbito».

La terminologia usata nelle monografie sui vaccini per uso umano è definita nel capitolo 5.2.1.

I vaccini batterici contenenti cellule intere sono sospensioni con diverso grado di opacità in liquidi incolori o quasi incolori o possono essere liofilizzati. Essi possono essere adsorbiti. La concentrazione dei batteri vivi o inattivati è espressa in termini di Unità Internazionali di Opacità o, se del caso, è determinata mediante conta cellulare diretta o, per i batteri vivi, mediante la conta vitale.

I vaccini batterici contenenti componenti batteriche sono sospensioni o prodotti liofilizzati. Possono essere adsorbiti. Il contenuto in antigene è determinato mediante un dosaggio appropriato convalidato.

Le anatossine batteriche sono preparate dalle tossine diminuendo la loro tossicità ad un livello non rilevabile oppure eliminandola completamente mediante procedure chimiche o fisiche senza distruggere la loro proprietà immunogena. Le anatossine sono ottenute da ceppi selezionati di microrganismi. Il metodo di produzione deve essere tale che l'anatossina non si converta di nuovo in tossina. Le anatossine sono purificate. La purificazione è effettuata prima e/o dopo la detossificazione. Le anatossine possono essere adsorbite.

I vaccini virali sono preparati da virus coltivati in animali, in uova embrionate, in colture cellulari appropriate o in tessuti idonei o mediante coltura di cellule modificate mediante ingegneria genetica. I vaccini virali sono liquidi che differiscono per l'opacità a seconda del tipo di preparazione o possono essere liofi-

Monografie
Generali