

ANEXO I

Tabla 1. Límites de aceptabilidad para productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles

Vía de Administración	Recuento de microorganismos aerobios totales (ufc/g ó mL)	Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras (ufc/g ó mL)	Microorganismos específicos (1 g ó mL)
Inhalatoria (excepto Soluciones Fisiológicas para nebulizar)	10^2	10^1	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ausencia de bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis Ausencia de Complejo <i>Burkholderia cepacea</i> .
Oromucosal	10^2	10^1	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ausencia de Complejo <i>Burkholderia cepacea</i>
Gingival			
Nasal			
Auricular/ótica			
Cutánea (*)	10^2	10^1	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Parches transdérmicos (límites para un parche incluyendo la capa adhesiva y el soporte)			
Vaginal	10^2	10^1	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ausencia de <i>Candida albicans</i>
Preparaciones acuosas para uso oral	10^2	10^1	Ausencia de <i>Escherichia coli</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ausencia de Complejo <i>Burkholderia cepacea</i>
Preparaciones no acuosas para uso oral	10^3	10^2	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>
Rectal	10^3	10^2	-

* Para preparaciones acuosas para vía de administración cutánea, investigar la Ausencia de Complejo *Burkholderia cepacea*

1. Cuando se indica un criterio de aceptación para la calidad microbiológica, interpretar de la siguiente manera:

- 10^1 UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 20
- 10^2 UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 200
- 10^3 UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 2000.

2. Entiéndase que cuando se indica ausencia del complejo *Burkholderia cepacia* el desarrollo de alguna de las distintas cepas que componen el complejo deriva en un incumplimiento de la muestra analizada.

3. Los medios de cultivo selectivos para el complejo de *Burkholderia cepacia* (cBc) podrán prepararse utilizando formulaciones comerciales, de acuerdo con las indicaciones del fabricante, o a partir de sus componentes individuales. La composición recomendada se detalla en la tabla 2. Se podrán utilizar otros medios de cultivo siempre que se pueda demostrar la aptitud para la investigación de cBc.

Tabla 2. Composición del medio de cultivo recomendado para la investigación del complejo *Burkholderia cepacea*

Peptona de caseína	10,00 g.
Lactosa	10,00 g.
Sacarosa	10,00 g.
Cloruro de sodio	5,00 g.
Extracto de levadura	1,50 g.
Rojo de fenol	0,08 g.
Gentamicina	10,00 mg.
Vancomicina	2,50 mg.
Cristal violeta	2,00 mg.
Polimixina B	600 000 U
Agar	14,00 g.
Agua purificada c.s.p.	1.000 ml.

4. Cuando se prepara el medio a partir de sus ingredientes individuales, primero se deben preparar los componentes base sin los antibióticos, se debe corroborar la completa solubilidad de los colorantes (rojo fenol y cristal violeta) para evitar la precipitación. Ajustar el pH para que luego de la esterilización el pH final sea de $6,8 \pm 0,3$ a 25 °C. Esterilizar en autoclave usando un ciclo validado. Enfriar el medio base a 45 °C–50 °C y agregar una solución al 1% de los antibióticos estériles. Dispensar en placas de Petri inmediatamente.

5. Realizar el ensayo de promoción de crecimiento de cada lote de medio de cultivo, utilizando al menos una de las cepas del cBc y al menos una cepa que presente inhibición para verificar las propiedades selectivas del medio. Las cepas de referencia se citan en la tabla 3.

6. Realizar el ensayo de aptitud del método de recuento e investigación con al menos una de las cepas del cBc.

Tabla 3. Cepas de referencia para los ensayos de promoción de crecimiento y aptitud.

Microorganismos	Cepa Estándar	Propiedad
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 o NBRC 13275	Inhibitoria
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83 o NBRC 13276	Inhibitoria
<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC 25416, NCTC 10743 o CIP 80.24	Indicadora
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	ATCC BAA-245 o LMG 16656	Indicadora
<i>Burkholderia multivorans</i>	ATCC BAA-247, LMG 13010, CCUG 34080, CIP 105495, DSM 13243 o NCTC 13007	Indicadora

7. Para la investigación del complejo de *Burkholderia cepacia* preparar la muestra según los lineamientos de la Farmacopea Argentina. Agregar un volumen de la dilución obtenida, equivalente a 1 g o 1 mL de producto, al Caldo Digerido de Caseína-Soja para obtener 100 mL o el volumen establecido de acuerdo a los resultados del ensayo de aptitud. Mezclar e incubar a 30 °C - 35 °C durante 48–72 horas. Subcultivar sembrando en estrías en una placa de agar selectivo para *Burkholderia cepacia* (BCSA), e incubar a 30 °C - 35 °C durante 48 - 72 horas. Generalmente las colonias del cBc desarrollan, en el medio descrito en la tabla 2, con las siguientes características: colonias de color marrón verdoso con halos de color amarillo o colonias de color blanco rodeadas de una zona de color rosado-rojo.

8. Toda colonia que desarrolle en el medio selectivo para cBc debe ser identificada para descartar presencia del complejo *Burkholderia cepacia*. La muestra cumple con el ensayo si la identificación es negativa.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico firma conjunta

Número:

Referencia: Anexo I - Disposición Control Microbiológico de Productos Farmacéuticos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.