

Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia

INDICE

1. Generalità	1417	8. Controllo di qualità del preparato	1421
2. Gestione della qualità in farmacia	1417	9. Confezionamento ed etichettatura	1422
3. Personale	1418	10. Stabilità del prepagato	1423
4. Laboratorio ed attrezzature	1418	11. Aspetti microbiologici dei preparati	1423
5. Documentazione in farmacia	1419	12. Contratti esterni	1425
6. Materie prime	1420	13. Glossario	1426
7. Operazioni di preparazione	1421		

NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI MEDICINALI IN FARMACIA

1. GENERALITÀ

OBIETTIVO

Questo documento ha lo scopo di dare norme sulla buona preparazione dei medicinali in farmacia, per garantire la qualità come supporto imprescindibile all'efficacia e alla sicurezza del medicinale.

La preparazione dei medicinali su ordinazione del medico (preparato o formula magistrale) o in base alle indicazioni di una farmacopea dell'Unione Europea (preparato o formula officinale) è una componente importante dell'esercizio della professione di farmacista.

La qualità, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali preparati dal farmacista tuttavia non dipendono soltanto dalla sua professionalità, dalla sua competenza scientifica e dalla continua interazione con il medico prescrittore e con il paziente. Esse dipendono anche dall'accurata organizzazione e dal costante controllo che il farmacista dedica al lavoro di preparazione del medicinale in tutte le fasi, anche successive alla sua vendita. L'organizzazione di un efficiente sistema integrato di gestione, che garantisca il controllo continuo e la documentabilità del lavoro svolto dalla farmacia, risponde all'esigenza fondamentale di salvaguardare la salute del paziente. In questo modo si fornisce inoltre un riferimento certo sia all'autorità sanitaria per valutare la qualità del processo di preparazione, sia al farmacista e al medico prescrittore per le rispettive responsabilità legali (con la possibilità di tutelare la loro professionalità) e per poter ripetere eventualmente la preparazione. Il sistema integrato di gestione è utilizzabile anche ai fini di un eventuale accreditamento nell'ambito del Sistema di Assicurazione della Qualità.

PRINCIPI GENERALI

La buona pratica di preparazione dei medicinali in farmacia è basata sui seguenti principi generali:

- adeguatezza delle risorse strutturali, strumentali, umane, organizzative e gestionali alla tipologia e al carico di lavoro svolto dalla farmacia,
- identificazione delle responsabilità,
- qualità delle materie prime,
- controllo costante e documentato sulle fasi di lavoro,

- manutenzione, calibrazione e aggiornamento della strumentazione,
- aggiornamento continuo e specifico del personale.

CAMPO DI APPLICAZIONE

Le norme di seguito descritte si applicano alle preparazioni, magistrali o officinali, eseguite in farmacia, sia essa aperta al pubblico che ospedaliera.

La farmacia che esegue preparati officinali non sterili su scala ridotta e preparati magistrali non sterili può discostarsi in parte da quanto descritto nei paragrafi che seguono, purché sia in grado di mantenere sotto controllo, dimostrandolo, l'intero processo.

2. GESTIONE DELLA QUALITÀ IN FARMACIA

Il sistema di controllo attraverso il quale viene gestita la qualità è generalmente chiamato Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ).

La complessità e la formalizzazione del sistema di assicurazione della qualità dipendono dalla tipologia e dal carico di lavoro della farmacia. Comunque la farmacia nella quale si eseguono preparazioni deve mantenere costantemente sotto adeguato controllo tutte le fasi del processo preparativo.

La gestione della qualità in farmacia si basa essenzialmente su tre strumenti: responsabilità, pianificazione e documentazione delle attività.

RESPONSABILITÀ

Il farmacista titolare o direttore è il responsabile generale. All'interno della gestione della qualità, ha le seguenti responsabilità:

- definire gli obiettivi e la politica della qualità della farmacia,
- assicurare le risorse necessarie per raggiungere e mantenere il livello di qualità stabilito,
- assegnare le responsabilità per le attività critiche,
- riesaminare periodicamente il sistema per assicurare che gli obiettivi siano definiti in modo adeguato e siano raggiunti in modo efficiente.

È altresì responsabilità del farmacista titolare o direttore fare in modo che le attività di preparazione e il normale servizio ai pazienti non si ostacolino a vicenda. Le attività da considerare critiche per il livello di qualità della farmacia sono discusse ai capitoli 3-12. Esse devono essere sempre effettuate sotto il controllo di un responsabile.

PIANIFICAZIONE

La pianificazione delle attività della farmacia in funzione degli obiettivi di qualità è essenziale ed è una attribuzione tipica della dirigenza della farmacia. Tuttavia la pianificazione deve essere integrata a tutti i livelli nelle attività della farmacia, dal magazzino all'archivio. L'efficacia della pianificazione è direttamente correlata all'efficienza con cui la farmacia è in grado di rispondere anche alle richieste che per loro natura non possono essere facilmente programmate.

Ciascuna farmacia deve stabilire proprie regole di comportamento per il funzionamento del laboratorio e convalidare, per quanto possibile, i processi di allestimento dei medicinali; la convalida di un processo è un programma documentato che dà un elevato livello di sicurezza sulla assunzione che quel processo produrrà costantemente un risultato conforme alle specifiche predeterminate ed agli attributi di qualità.

DOCUMENTAZIONE DELLE ATTIVITÀ

Per le attività descritte ai capitoli 3-12, la farmacia deve utilizzare procedure scritte, periodicamente aggiornate, che possono essere in forma cartacea e/o elettronica. Nel caso che siano solo in forma elettronica, le procedure devono essere comunque di facile accesso al personale addetto.

L'attività connessa con la preparazione dei medicinali sia direttamente sia indirettamente (per esempio: attribuzione delle mansioni, acquisti, immagazzinamento, archiviazione) deve essere documentata. La documentazione delle materie prime e delle preparazioni descritte al capitolo 5 deve essere in forma cartacea. L'archivio che contiene la documentazione deve essere efficacemente protetto. Il titolare o il direttore della farmacia nomina il responsabile dell'archivio.

3. PERSONALE

3.1. Il personale addetto alla preparazione dei medicinali nel laboratorio della farmacia deve avere la qualifica e la competenza necessarie. Il responsabile di ciascuna preparazione è un farmacista, il quale può fare eseguire, se le attività di preparazione sono significative nella farmacia, parte delle operazioni più semplici e ripetitive da personale tecnico o tirocinante, purché

autorizzato e sotto la sua diretta supervisione e la sua responsabilità; in ogni caso il personale operante deve essere adeguato alla quantità di lavoro svolto dalla farmacia.

3.2. Compiti e responsabilità devono essere attribuiti in modo chiaro e per iscritto. Devono essere stabiliti dei programmi dettagliati che prevedano delle procedure di istruzione ai compiti specifici assegnati al personale che opera nel laboratorio, in particolare per quello la cui attività può influire sulla qualità dei medicinali preparati.

Le operazioni già convalidate che richiedano l'uso di mezzi meccanici o semiautomatici possono essere eseguite anche dal personale tecnico o da tirocinanti, sotto la diretta responsabilità "in vigilando" del farmacista preparatore. In ogni caso il personale tecnico e i tirocinanti possono essere adibiti solo a compiti ben individuati e limitati e devono essere debitamente istruiti nelle loro mansioni in modo da comprenderne l'importanza ai fini della qualità; i loro compiti devono essere precisi ed inequivocabili, dati per iscritto ed aggiornati se necessario.

3.3. La qualità dei medicinali preparati in farmacia deriva dalla capacità e dalla specifica competenza del farmacista addetto, il quale, pertanto, va incoraggiato ad approfondire le proprie conoscenze seguendo corsi di aggiornamento e seminari specifici, disponendo di testi scientifici e pubblicazioni tecniche che gli consentano una continua informazione post-universitaria e ricorrendo, se necessario, alla consultazione e al confronto con colleghi già esperti.

4. LABORATORIO E ATTREZZATURE

4.1. Il laboratorio della farmacia deve essere adeguato ad assicurare le corrette operazioni di preparazione, confezionamento, etichettatura e controllo dei medicinali. La zona destinata alla preparazione deve essere separata o deve avere la possibilità di essere isolata mediante una funzionale compartimentazione che ne impedisca l'attraversamento; in ogni caso, durante l'attività di preparazione dei medicinali l'accesso alla zona di lavoro deve essere controllato e riservato al personale addetto a quel preciso compito.

Il laboratorio deve avere le pareti, il soffitto e il pavimento di materiale non poroso, preferibilmente liscio, resistente e non sgretolabile, privo di parti che perdono il rivestimento, capace di sopportare l'acqua calda e i detergenti; la pulizia deve avvenire regolarmente secondo procedure appropriate, che garantiscano la massima igiene e, se le circostanze lo richiedono, la

sanitizzazione dell'ambiente. Il laboratorio deve avere un piano di lavoro di materiale inerte, resistente, di facile pulizia e disinfezione, se necessario.

Le condizioni ambientali come la luce solare, l'illuminazione, la temperatura, l'umidità, la ventilazione, ecc. devono essere appropriate e tali da non esercitare effetti negativi, direttamente o indirettamente, sulla preparazione dei medicinali e sul corretto funzionamento delle apparecchiature; se necessario, le condizioni ambientali devono poter essere controllate per adattarle alle varie esigenze.

Il laboratorio deve essere mantenuto sempre libero da qualunque infestazione mediante adeguate misure preventive.

Il laboratorio deve essere soggetto ad un adeguato programma di manutenzione periodica.

4.2. Le strutture presenti devono essere conformi alla vigente normativa sotto il profilo della sicurezza e devono rispondere ai requisiti richiesti dal sistema di assicurazione della qualità sotto il profilo del controllo, del funzionamento e della gestione delle emergenze derivanti da rotture o interruzioni di corrente. Il laboratorio dovrebbe poter disporre di gruppi di continuità elettrica allo scopo di assicurare in condizioni di emergenza il continuo funzionamento di apparecchi che hanno un impatto sulla qualità della preparazione; tali gruppi di continuità devono essere soggetti a manutenzione e controllo.

4.3. Le apparecchiature, gli utensili, il corredo di vetreria e la strumentazione, oltre quello minimo previsto dalla Tabella n. 6 della F.U., devono essere adeguati al numero ed alla natura delle preparazioni abitualmente eseguite.

Le apparecchiature non devono alterare le sostanze con cui vengono a contatto, né contaminarle con prodotti, come i lubrificanti, necessari al loro funzionamento; esse dovrebbero essere facilmente smontabili per consentirne una regolare pulizia. La vetreria e la strumentazione devono essere accuratamente pulite dopo ogni utilizzo e, se necessario, disinfettate e sterilizzate; la vetreria, gli utensili e le apparecchiature devono essere conservati adeguatamente in apposita zona.

Nella preparazione di medicinali sterili si deve usare solo vetreria sterile e parti sterili monouso oppure sterilizzate mediante trattamento convalidato periodicamente.

Tutte le apparecchiature, in particolare quelle che generano movimento o riscaldamento, devono essere utilizzate da personale all'uopo addestrato secondo procedure scritte.

Gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente controllati e calibrati secondo dei programmi di uso e di manutenzione che prevedano anche semplici procedure di verifica dello strumento prima di ogni utilizzazione.

5. DOCUMENTAZIONE IN FARMACIA

Per realizzare il sistema di assicurazione della qualità è necessaria una documentazione, scritta o su sistema informatico, redatta in modo chiaro onde evitare ambiguità di interpretazione, datata e sottoscritta dal titolare o dal direttore o da un responsabile da lui appositamente nominato.

Devono esistere almeno le procedure principali previste dal sistema di assicurazione della qualità.

Tutta la documentazione deve essere conservata in un apposito archivio, efficacemente protetto e accessibile soltanto al personale autorizzato.

La documentazione relativa al processo di preparazione riguarda:

- i locali,
- le attrezzature,
- le materie prime,
- i preparati magistrali ed officinali.

Locali

Deve essere disponibile la documentazione relativa all'idoneità dei locali e alla manutenzione periodica (vedi paragrafo 4.1).

Attrezzature

I manuali di istruzioni per l'uso delle attrezzature devono essere disponibili con la relativa documentazione di manutenzione e di convalida.

Materie prime

La documentazione delle materie prime deve contenere almeno le seguenti informazioni:

- denominazione comune e/o nome chimico,
- quantità acquistata,
- data di arrivo,
- numero di lotto, nome del produttore e nome dell'eventuale distributore;
- eventuale numero di riferimento interno attribuito dal farmacista,
- certificato di analisi, datato e sottoscritto dal responsabile di qualità del produttore, che riporti la rispondenza ai requisiti di farmacopea o alle specifiche di qualità del produttore, la data limite di utilizzazione e/o di rititolazione, le condizioni di conservazione e di manipolazione,

Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia

- tipo e risultati degli eventuali controlli eseguiti dal farmacista,
- accettazione o rifiuto per l'utilizzazione nella preparazione, datata e firmata dal farmacista responsabile.

Preparati magistrali e officinali

La documentazione deve riportare:

- data di preparazione,
- composizione quali-quantitativa completa, forma farmaceutica e posologia, se nota,
- numero di riferimento interno o numero di lotto del fornitore delle sostanze utilizzate, con l'indicazione di quelle utilizzate per motivi tecnologici,
- riferimento alle procedure operative,
- data limite di utilizzazione,
- contenitore utilizzato, se necessario o previsto dalle procedure,
- copia dell'etichetta oppure le avvertenze da riportare in etichetta, se necessario,
- nome e firma del preparatore,
- risultati dei controlli di qualità effettuati,
- accettazione o rifiuto della preparazione, datata e firmata dal farmacista responsabile.

Per i preparati magistrali la documentazione deve anche riportare:

- numero progressivo,
- nome del medico prescrittore,
- nome del paziente, ove indicato.

Per i preparati officinali la documentazione deve anche riportare:

- nome del preparato,
- numero di lotto e sua consistenza numerica.

6. MATERIE PRIME

La scelta delle materie prime (principi attivi, eccipienti e solventi) da impiegare deve essere basata sulla "conoscenza della qualità". Con questo termine si intende la conoscenza:

- delle varie specifiche di qualità riportate nelle monografie della Farmacopea in vigore o in una delle Farmacopee degli Stati Membri della Unione Europea. In assenza di tale monografia si fa riferimento alle specifiche di qualità fornite dal produttore. Tutte le materie prime utilizzate devono comunque soddisfare alla monografia generale di Farmacopea "Sostanze per uso farmaceutico";
- del periodo entro il quale, come indicato dal produttore, il prodotto deve essere utilizzato.

6.1. La scelta della fonte di approvvigionamento delle materie prime deve essere effettuata considerando la qualificazione del fornitore che deve dare ogni garanzia per l'attestazione della qualità del prodotto venduto. Per essere qualificato un fornitore, per ogni materia prima, deve attestare:

- la provenienza e il nome del produttore (qualora il fornitore sia un rivenditore),
- il lotto di produzione,
- la data limite di utilizzazione e/o di rititolazione,
- l'indicazione dell'appartenenza allo stesso lotto di produzione di tutta la quantità di materia prima fornita,
- certificato di analisi, datato e sottoscritto dal responsabile di qualità del produttore, che riporti la rispondenza ai requisiti di farmacopea o alle specifiche di qualità del produttore, la data limite di utilizzazione e/o di rititolazione, le condizioni di conservazione e di manipolazione,
- le eventuali impurezze presenti e la loro concentrazione.

6.2. La conservazione delle materie prime deve essere fatta seguendo le indicazioni del produttore.

6.3. Prima dell'uso nella preparazione, le materie prime devono essere sottoposte a controlli allo scopo di accertarne la qualità e l'idoneità all'uso. Il controllo deve comprendere l'analisi quali-quantitativa sia del principio attivo (purezza del composto) che delle sostanze correlate (impurezze) la cui concentrazione deve essere contenuta nei limiti di accettabilità menzionati dalle specifiche di qualità. Può essere accettata la certificazione dettagliata della ditta produttrice/fornitrice, ma rimane comunque responsabilità del farmacista accertare l'identità, lo stato di conservazione, la data limite di utilizzazione per ogni materia prima impiegata.

6.4. Le droghe vegetali devono essere fornite alla Farmacia in confezione integra, recante in etichetta, anche le seguenti indicazioni:

- denominazione della droga e nome botanico della pianta secondo il nome scientifico della specie ufficialmente riconosciuto ed accettato dalle farmacopee o da documenti scientifici particolarmente qualificati, con eventuale indicazione, in parentesi, dei sinonimi più utilizzati,
- luogo di origine della droga,
- se ottenuta da pianta spontanea o coltivata,
- data di raccolta, data di confezionamento e data limite di utilizzazione,
- forma di presentazione della droga (se polvere con indicazione del numero),

- il titolo, che deve essere riferito al o ai principi attivi o costituenti caratteristici o ad altri caratteri specifici, riportati nelle singole monografie.

7. OPERAZIONI DI PREPARAZIONE

Tutte le procedure e le istruzioni di lavoro devono essere riportate in forma scritta, in dettaglio e devono essere corredate di un foglio di lavoro in cui vengano riportate, anche dall'operatore, le varie fasi della preparazione. Nelle istruzioni andranno anche indicati tutti i controlli da eseguire. Nel caso di preparazioni magistrali potranno essere sufficienti istruzioni più generiche a seconda della forma farmaceutica.

Procedure particolari dovranno essere previste in caso di utilizzazione di prodotti pericolosi e/o nocivi.

Le istruzioni dovranno essere periodicamente aggiornate.

Il farmacista responsabile della preparazione deve individuare gli eventuali punti critici delle operazioni di preparazione nei quali eseguire gli opportuni controlli. In ogni caso prima di iniziare la preparazione si devono eseguire le seguenti verifiche:

- formulazione e composizione (dose, compatibilità e stabilità chimico-fisica),
- materie prime (identità, conservazione, corrispondenza alla formulazione da eseguire, data limite di utilizzazione e/o di rititolazione),
- contenitori (qualità ed idoneità alle caratteristiche della preparazione),
- locali,
- apparecchiature (pulizia e corretto funzionamento),
- abbigliamento idoneo alla preparazione.

L'operatore dovrà inoltre eseguire preventivamente tutti i calcoli numerici relativi alle quantità dei vari prodotti che dovranno essere utilizzati, facendo particolare attenzione alle cifre significative da considerare in base all'ordine di grandezza delle quantità delle singole sostanze da utilizzare.

Le operazioni di preparazione non devono essere interrotte per assolvere altri compiti.

Di norma non devono essere eseguite contemporaneamente preparazioni diverse dallo stesso operatore. Qualora si operasse in contemporanea nello stesso ambiente, dovranno essere adottate tutte le precauzioni, compresi eventuali controlli sul prodotto finito, necessarie ad evitare possibili contaminazioni crociate. Dopo ogni preparazione tutte le apparecchiature e strumentazioni utilizzate dovranno essere trattate come descritto nel capitolo 4. *Laboratorio e attrezzature.*

Per ogni preparazione dovranno essere riportate, per iscritto, tutte le sostanze utilizzate, le operazioni eseguite e le eventuali osservazioni del preparatore come descritto nel capitolo 5. *Documentazione in farmacia.*

L'etichetta dovrà essere compilata secondo quanto riportato al capitolo 9. *Confezionamento ed etichettatura.*

8. CONTROLLO DI QUALITÀ DEL PREPARATO

La qualità e di conseguenza la sicurezza e l'efficacia del preparato dipendono dall'uso corretto dei componenti, dai calcoli eseguiti, dall'accuratezza e dalla precisione delle pesate e dei volumi, dal rispetto delle procedure e da appropriate condizioni operative.

Per i preparati magistrali i controlli di qualità sul prodotto finito possono essere limitati a semplici operazioni di verifica; per i preparati magistrali devono essere garantiti anche i limiti di accettabilità, di norma entro il 10 per cento del dichiarato.

Il preparatore assicura sotto la sua personale responsabilità e documenta la qualità e la quantità dei prodotti usati, la correttezza delle operazioni eseguite e l'esatta rispondenza alle procedure stabilite in accordo con codici di preparazione accreditati dalla Federazione degli Ordini dei farmacisti italiani.

Il farmacista responsabile deve comunque sempre effettuare, qualunque sia il tipo e la quantità del preparato allestito, alcuni controlli sul prodotto finito, eseguiti da personale con formazione ed esperienza lavorativa documentate.

Controlli da effettuare sul prodotto finito:

- verifica della correttezza delle procedure eseguite,
- controllo dell'aspetto,
- controllo del confezionamento e in particolare della sua tenuta,
- verifica della corretta compilazione dell'etichetta compresa l'indicazione delle modalità di conservazione e di vendita.

Inoltre, nelle forme farmaceutiche a dose unica si controllerà:

- l'uniformità di massa che deve essere accertata su un campione la cui dimensione dipende dalla consistenza numerica delle dosi forma. Nessuna dose forma del campione dovrà discostarsi dal ± 10 per cento del peso medio. Nel caso delle capsule, il controllo dell'uniformità di massa si effettuerà sulle capsule piene,

– la quantità o il numero di dosi forma da dispensare.

Nel caso di soluzioni si controllerà:

- l'aspetto e l'assenza di particelle visibili a occhio nudo,
- il pH, se necessario.

Nel caso di emulsioni o sospensioni si controllerà:

- l'aspetto del preparato,
- la ridispersibilità delle fasi.

Qualora si preparino forme farmaceutiche obbligatoriamente sterili o a carica microbica controllata si deve fare riferimento al capitolo *11. Aspetti microbiologici dei preparati*.

Per i preparati officinali eseguiti in scala ridotta la verifica sperimentale della conformità del preparato alle singole specifiche riportate nella Farmacopea, ovvero alle specifiche della singola monografia della preparazione farmaceutica, alle specifiche delle monografie generali attinenti e alle specifiche delle monografie di materie prime deve intendersi obbligatoria (vedere: Prescrizioni Generali della Farmacopea Ufficiale, Monografie di Preparazioni farmaceutiche specifiche).

Ciò non implica (vedere Prescrizioni Generali della Farmacopea Europea, Generalità) che sia obbligatorio effettuare l'insieme dei saggi di ciascuna monografia connesso con il preparato per valutare la conformità alla Farmacopea. Possono essere infatti usati, al fine di controllo, metodi alternativi a condizione che permettano, senza equivoci, di decidere che le norme di Farmacopea sarebbero state soddisfatte qualora fossero stati usati i metodi ufficiali.

Per queste preparazioni è opportuno conservare, per eventuali verifiche, un campione significativo, per ogni lotto preparato, almeno per un tempo pari al 20 per cento oltre il limite di validità della preparazione stessa; nel caso di forme farmaceutiche solide orali officinali la cui composizione quali-quantitativa dei principi attivi è uguale a quella di un medicinale autorizzato all'immissione in commercio è necessaria, se del caso, la verifica della dissoluzione *in vitro* paragonata ai dati ottenuti dalla dissoluzione *in vitro* del "prodotto innovativo".

Il controllo finale dovrà essere eseguito da una persona diversa da quella che ha effettuato la preparazione, secondo quanto previsto dal sistema di qualità adottato dal laboratorio di preparazione (vedere capitolo 2. *Gestione della qualità in farmacia*).

Il farmacista può eseguire i controlli in farmacia o farli eseguire da un laboratorio esterno pubblico o privato certificato.

I preparati officinali non in scala ridotta non rientrano nell'attività preparatoria del farmacista.

9. CONFEZIONAMENTO ED ETICHETTATURA

9.1. Il contenitore primario deve essere scelto tra quelli previsti dalla farmacopea in vigore, debitamente certificato dal fabbricante, idoneo alle caratteristiche della preparazione e in grado di garantire la qualità del preparato per tutto il suo periodo di validità. Il contenitore primario potrà essere sigillato qualora esigenze tecniche lo rendano consigliabile (per es. blister, bustine termo-saldate, ecc.); deve poter essere utilizzato con facilità dal paziente, consentire agevolmente e razionalmente il prelievo del medicinale, essere proporzionato al contenuto ed avere, se necessario, una chiusura a prova di bambino.

Il contenitore primario deve essere pulito prima dell'utilizzazione secondo un programma che preveda anche il risciacquo con acqua deionizzata, l'asciugatura e, se richiesto, la disinfezione e l'eventuale sterilizzazione.

9.2. L'etichettatura, fermo restando il disposto all'art. 37 del R.D. 30 settembre 1938, n. 1706, deve riportare, chiaramente ed in modo facilmente leggibile ed indelebile:

- il nome, indirizzo e numero di telefono della farmacia,
- il nome del medico prescrittore, nel caso di preparati magistrali e, se del caso, il nome del paziente, ove indicato,
- l'indicazione che consente di risalire alla documentazione,
- la data di preparazione e la data entro la quale il medicinale deve essere utilizzato,
- il titolo della monografia nel caso di preparati officinali,
- la quantità e/o il numero di dosi forma,
- la composizione quali-quantitativa dei principi attivi e qualitativa di tutti gli eccipienti impiegati; nel caso di preparazioni iniettabili la composizione quali-quantitativa completa. I componenti, incluse le droghe vegetali, devono essere indicati con la denominazione comune,
- altre indicazioni previste da leggi e regolamenti,
- dettagliate istruzioni e eventuali precauzioni per il corretto uso e conservazione, l'indicazione "Tenere fuori dalla portata dei bambini" e, se del caso, le modalità di eliminazione dei contenitori e del contenuto non utilizzato. In mancanza di spazio, le indicazioni potranno essere riportate su un'etichetta aggiuntiva applicata sul contenitore o, qualora ciò non fosse possibile, fornite su un foglio opportunamente allegato al contenitore stesso, anche ricorrendo all'uso di pittogrammi.

10. STABILITÀ DEL PREPARATO

Il farmacista nell'assegnazione della data limite per l'utilizzazione delle preparazioni da lui effettuate, oltre ai fattori connessi con la natura della preparazione e con la procedura della stessa, deve consultare ed applicare la pertinente documentazione e letteratura di carattere generale ed in particolare, se disponibile, quella concernente la singola e specifica preparazione in atto tenendo anche presente:

- la natura delle sostanze ed i processi che possono indurre degradazione (fotosensibilità, termolabilità ecc.),
- la natura del contenitore e le possibili interazioni contenitore-preparazione inclusi eventuali fenomeni di adsorbimento,
- le previste condizioni di conservazione,
- la compatibilità con gli eccipienti,
- la possibile degradazione degli eccipienti stessi,
- la durata della terapia.

In assenza di informazioni sulla stabilità devono essere osservati, per preparati non sterili, i seguenti limiti di utilizzazione della preparazione stessa conservata nelle condizioni indicate in etichetta:

Formulazioni solide, liquide non acquose o con un contenuto alcoolico non inferiore al 25 per cento

Non oltre il 25 per cento del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati; tale periodo non può comunque superare i 6 mesi.

Per tutte le altre formulazioni

Utilizzare entro 30 giorni dalla data di preparazione. Questo limite deve essere ridotto o può essere superato solo sulla base di specifiche conoscenze ed accorgimenti connessi con la contaminazione microbica del preparato e con le caratteristiche chimico-fisiche dei suoi componenti.

Anche per quanto riguarda la stabilità dei prodotti sterili il farmacista, oltre a quanto riportato nel capitolo *II. Aspetti microbiologici dei preparati*, deve fare riferimento, se disponibile, a documentazione e letteratura concernente la singola specifica preparazione. Nei casi di assenza di informazioni il preparato deve essere utilizzato entro 30 giorni dalla data di preparazione.

11. ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI

11.1. PREPARATI OBBLIGATORIAMENTE STERILI

11.1.1. I preparati parenterali, oftalmici e altri dichiarati sterili, devono soddisfare ai requisiti di sterilità. I materiali e i metodi utilizzati devono garantire la sterilità ed evitare l'introduzione e la crescita dei microrganismi.

L'assicurazione della sterilità è garantita solamente dalla stretta osservanza delle norme di buona preparazione, da ambienti dedicati, da appropriate attrezzature, da personale qualificato, dalle procedure di pulizia e di disinfezione, dal ciclo di sterilizzazione utilizzato, dalle tecniche asettiche impiegate, dai monitoraggi microbiologici ambientali.

I preparati magistrali ed officinali, devono soddisfare al saggio di sterilità (2.6.1) e al saggio delle endotossine batteriche (2.6.14), se prescritti in monografia.

Per i preparati somministrati entro i limiti temporali definiti dal sistema convalidato non è richiesto il saggio di sterilità; tuttavia i metodi di preparazione devono assicurare la sterilità. Qualora sia necessario utilizzare acqua per la preparazione di preparati sterili, questa deve essere acqua per preparazioni iniettabili, e pertanto soddisfare ai requisiti della monografia *Acqua per preparazioni iniettabili (0169)*.

11.1.2. Gli ambienti di preparazione devono essere separati dagli altri locali di preparazione. Gli ambienti dovranno essere classificati secondo il grado di rischio del processo impiegato in conformità all'Allegato 1, Fabbricazione di medicinali sterili, delle Norme di Buona Fabbricazione.

Le preparazioni più a rischio microbiologico devono essere effettuate in una zona di lavoro a flusso laminare unidirezionale di grado A. La zona immediatamente circostante deve essere di grado B. I preparati magistrali sterili descritti al punto *Preparato magistrale* del *Glossario* e riconducibili alle operazioni di miscelazione, diluizione e ripartizione possono essere allestiti in zone di lavoro a flusso laminare unidirezionale di grado A. Tale zona è inserita in ambiente dotato di zona filtro con controllo particellare e microbiologico dell'aria, procedure di accesso e lavoro rispondenti al sistema di convalida inerente la tipologia di preparazione in essa eseguita.

Le soluzioni da sterilizzare per filtrazione possono essere preparate in un locale di grado C e la filtrazione deve essere eseguita in una zona di grado A, le altre soluzioni non filtrabili devono essere preparate in una zona di grado A.

L'allestimento dei preparati da sterilizzare in autoclave deve essere effettuato in un locale di grado almeno D,

o di grado C per i preparati a rischio di contaminazione microbica. La ripartizione di questi preparati deve essere effettuata in ambienti di grado almeno C, o di grado A per i preparati a rischio di contaminazione microbica.

Le preparazioni pericolose (per es. preparati tossici, antitumorali, radiofarmaci) devono essere manipolate in apposite e dedicate cappe biologiche di sicurezza. L'ingresso ai locali deve avvenire tramite appositi locali filtro o spogliatoi, dello stesso grado del locale in cui si accede, dove il personale lascia i propri indumenti e dove indossa le dotazioni previste.

Le pareti, i soffitti, i pavimenti devono essere privi di fessurazioni, con angoli arrotondati ai punti di attacco, lavabili e disinfettabili. I locali devono essere dotati di un sistema di condizionamento, ventilazione e filtrazione dell'aria tramite filtri HEPA, con un numero di ricambi per ora adeguato alle dimensioni del locale e alle attività. Gli impianti di condizionamento, ventilazione e filtrazione dell'aria devono essere sottoposti a programmi periodici di manutenzione e devono prevedere adeguati sistemi di allarme. Tutti i locali devono essere in sovrappressione rispetto ai locali di classe inferiore, salvo il caso di manipolazione di sostanze citotossiche.

11.1.3. Poiché la qualifica e l'addestramento del personale sono un aspetto chiave per i preparati sterili, il personale addetto a queste preparazioni dovrà essere opportunamente addestrato sul corretto comportamento e sulle tecniche asettiche. Il personale presente nell'area dedicata alla preparazione sterile dovrà essere limitato a quello strettamente necessario.

Il tipo di vestizione deve essere adeguato alla classe dell'ambiente. Per il grado A sono richieste le seguenti dotazioni: un cappuccio che racchiuda completamente la capigliatura, la bocca, il naso ed eventualmente la barba, una tuta comprensiva di pantaloni, gambali e guanti. Le dotazioni devono essere sterili, non devono cedere fibre o particelle, devono essere sostituite dopo l'uso.

Per gli altri gradi le dotazioni comprendono un copricapo, se necessario un copri-barba, un indumento dedicato (giacca e pantalone o tuta), delle scarpe dedicate o delle soprascarpe. Le dotazioni devono essere pulite e non devono cedere fibre o particelle, devono essere sostituite dopo ogni uso.

Poiché la pulizia e la disinfezione degli ambienti sono importanti ai fini di eliminare e mantenere sotto controllo gli inquinanti microbici, gli ambienti e le attrezzature devono essere puliti e disinfettati con regolarità sia all'inizio sia alla fine del processo, secondo apposite procedure. I disinfettanti utilizzati devono essere a largo spettro d'azione, utilizzati opportunamente per

impedire fenomeni di resistenza, dedicati e sterilizzati per gli ambienti di grado A. Nelle procedure devono essere stabiliti i tempi massimi tra la fine del processo e la pulizia. Le attrezzature pulite devono essere conservate in modo da evitare fenomeni di ricontaminazione. Prima del processo successivo occorre verificare l'assenza delle sostanze utilizzate per la pulizia e la disinfezione. Eventuali diluizioni dei disinfettanti devono essere preparate immediatamente prima dell'uso. Per una valutazione dell'efficacia delle procedure di pulizia e di disinfezione, si raccomandano opportune e periodiche verifiche microbiologiche.

11.1.4. Devono essere previste apposite procedure di monitoraggio sia per le particelle che per i microrganismi, in modo da verificare lo stato di controllo degli ambienti. Il controllo delle particelle è raccomandato per la classificazione degli ambienti. I controlli microbiologici dell'aria ambiente, delle superfici, dei guanti degli operatori devono essere effettuati con regolarità e con una frequenza maggiore per le operazioni asettiche.

I controlli dovranno essere definiti da un apposito piano di campionamento commisurato agli ambienti e al loro utilizzo, che riporti i punti di prelievo, il numero dei saggi, le frequenze dei controlli, le metodiche utilizzate, le azioni previste al superamento dei valori limite. Per i valori limite l'attuale riferimento è costituito dall'Allegato 1. Fabbricazione di medicinali sterili, delle Norme di Buona Fabbricazione.

11.1.5. Il processo di sterilizzazione adottato deve essere adeguato per il tipo di prodotto. Le preparazioni sterilizzate al calore devono essere sterilizzate nei loro contenitori, mediante un'autoclave dedicata. Le condizioni di sterilizzazione devono essere, per quanto possibile, quelle di riferimento della Farmacopea (121 °C per 15 min). Opportuni studi di convalida devono essere eseguiti per la determinazione dei parametri di sterilizzazione (temperatura, pressione) all'interno della camera dell'autoclave e del carico. Per ogni ciclo di sterilizzazione deve essere disponibile la registrazione delle temperature, delle pressioni e dei tempi.

Le preparazioni che per proprie caratteristiche non possono essere sottoposte ad un trattamento di questo tipo, devono essere sterilizzate mediante membrane che trattengono i microrganismi e che hanno pori con un diametro nominale uguale o inferiore a 0,22 µ. Le preparazioni sono quindi ripartite asetticamente in un ambiente di grado A. Ai fini della sterilità è importante che i tempi tra la preparazione e la ripartizione siano contenuti.

Data la criticità delle operazioni di ripartizione asettica, è necessario convalidare le operazioni mediante appositi saggi che utilizzano idonei terreni di coltura, in sostituzione del prodotto. Questi saggi di convalida

devono simulare il più possibile la preparazione asettica ed includere tutte le fasi critiche. Il numero delle unità ripartite con un terreno di coltura deve essere della stessa dimensione della preparazione. I saggi devono essere effettuati con frequenza annuale e devono dimostrare, dopo incubazione di 14 giorni a condizioni idonee di temperatura, l'assenza di unità contaminate.

Per le preparazioni sterilizzate per filtrazione, si dovrà valutare che il sistema di filtrazione adottato (cartuccia, membrana) sia idoneo per la preparazione, in termini di portata, tempi di filtrazione, temperatura, pH. Si dovrà inoltre valutare l'assenza d'interferenze (assorbimento) dei costituenti del prodotto con il sistema di filtrazione.

Dovrà essere disponibile la documentazione relativa a: compatibilità dei materiali costituenti il sistema di filtrazione, sterilità, assenza di endotossine, sostanze estraibili, sostanze ossidabili, integrità del filtro correlata con il saggio di ritenzione batterica. L'integrità del sistema di filtrazione a cartuccia deve essere verificata, almeno al termine della filtrazione della preparazione, mediante saggi convalidati.

11.2. PREPARATI NON OBBLIGATORIAMENTE STERILI

11.2.1. I prodotti per i quali è richiesta una carica microbica controllata devono rispondere ai *Requisiti microbiologici delle preparazioni farmaceutiche (5.1.4)*.

La garanzia della qualità microbiologica di questi preparati dipende da una serie di fattori:

- le materie prime utilizzate,
- i materiali di confezionamento primari,
- il personale,
- il processo di preparazione,
- i fluidi di processo,
- le attrezzature,
- gli ambienti di preparazione e di conservazione.

Il preparatore deve valutare per i fattori sopra descritti il grado di rischio microbiologico, ai fini di mantenere sotto controllo le fonti di contaminazione microbica.

11.2.2. Per alcune preparazioni a maggior rischio microbiologico (per es. prodotti topici) occorrerà valutare la necessità di utilizzare dei filtri HEPA (per es. flussi laminari).

Le varie fasi del processo di preparazione devono essere attentamente valutate perché possono anch'esse contribuire alla contaminazione microbica della preparazione. In particolare alcuni parametri del processo di

preparazione (per es. tempo, temperatura, pH), il tipo di formulazione (per es. liquida, solida, semisolida, assenza di conservanti), possono favorire la crescita microbica. Pertanto se alcune fasi risultano a rischio, il processo dovrà essere rivisto in modo da ridurre o eliminare le fasi critiche.

12. CONTRATTI ESTERNI

In considerazione della tipologia e/o del carico di lavoro, la farmacia può decidere di avvalersi di strutture professionali esterne per svolgere, fuori dalla farmacia stessa sotto forma di contratto, i controlli di qualità richiesti per le preparazioni eseguite.

Il contraffattista esterno è tenuto ad osservare le normative vigenti e deve essere certificato nell'ambito del Sistema di Assicurazione di Qualità.

Non viene considerato contraffattista esterno il farmacista professionista o il tecnico che in qualità di consulente presta la sua opera all'interno della farmacia in attività connesse con la preparazione estemporanea di medicinali. Egli è tenuto a ottemperare alle procedure esistenti nella farmacia. Come nel caso dei contraffattisti esterni, il responsabile generale della farmacia ha la responsabilità di scegliere il professionista o tecnico consulente e di controllare il suo operato.

Nel caso in cui la farmacia aperta al pubblico, pur dotata di adeguato laboratorio, non possieda le attrezzature necessarie per eseguire una specifica preparazione (compresse, capsule, fiale o altre preparazioni sterili ecc..) deve fornire indicazioni sulle farmacie più vicine attrezzate per eseguire la specifica preparazione richiesta.

I Servizi di Farmacia Ospedaliera invece, nel caso fossero anch'essi non dotati delle necessarie attrezzature per eseguire alcune specifiche preparazioni (prodotti sterili, miscele per uso parenterale di nutrizione artificiale e per chemioterapia antitumorali, altri tipi di miscele sterili, ecc.) devono attivare dei contratti con altri Servizi di Farmacia di Ospedali pubblici o privati accreditati in grado di eseguire correttamente le preparazioni richieste oppure, se vi sono le condizioni, ricorrere ai medicinali preparati industrialmente su richiesta del medico, come da vigente normativa. In questo caso, la responsabilità di scegliere il contraffattista esterno, controllarlo, accettare e utilizzare il risultato del suo lavoro ricade sempre sul farmacista responsabile generale. Requisito generale delle strutture scelte come contraffattisti esterni è avere la certificazione prevista dalla vigente normativa secondo l'attività svolta. I requisiti specifici dipendono dal settore di attività e sono oggetto del contratto tra farmacia committente e contraffattista esterno.

13. GLOSSARIO

Attività critiche:

Le attività che hanno influenza sulla qualità della preparazione fornita al paziente.

Farmacopea in vigore:

La Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (costituita dai testi della XII edizione nonché dai testi della 6ª edizione della Farmacopea Europea, recepita direttamente in lingua inglese e francese, con i suoi supplementi quadrimestrali) e tutte le farmacopee nazionali in vigore negli Stati Membri dell'Unione Europea.

Limiti di accettabilità:

L'intervallo numerico entro il quale dovrà situarsi il risultato di un eventuale dosaggio quantitativo del(i) principio(i) attivo(i) presente(i) nel preparato. I limiti di accettabilità sono fissati tenendo conto:

- della composizione del preparato,
- della procedura di preparazione,
- del metodo utilizzato per un eventuale controllo del preparato,
- del processo di degradazione del principio attivo nel tempo di utilizzazione del preparato.

Preparato magistrale o Formula magistrale:

Medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente. Sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscelazioni, diluizioni, ripartizioni, ecc., eseguite per il singolo paziente su indicazione medica.

La prescrizione medica deve tenere conto di quanto previsto dall'articolo 5 del decreto legge 17 febbraio

1998, n. 23, convertito in legge con modificazioni dall'articolo 1, comma 1, legge 8 aprile 1998, n. 94 «Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria».

Preparato officinale o Formula officinale:

Medicinale preparato in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinato ad essere fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia.

Scala ridotta:

Numero di “preparati” eseguibili dal farmacista.

La consistenza numerica, compatibilmente con la stabilità del preparato stesso, è quella ottenibile da una massa non più grande di 3000 grammi di formulato. Per i preparati soggetti a presentazione di ricetta medica la consistenza numerica deve essere documentata sulla base delle ricette mediche (copie o originali) presentate dai pazienti. Il farmacista può procedere ad una successiva preparazione di una formula officinale purché la “scorta” non superi comunque la consistenza numerica prevista dalla scala ridotta.

Responsabile:

Colui che ha il compito di eseguire e/o tenere sotto controllo una attività. Secondo la tipologia e il carico di lavoro della farmacia, possono esistere vari livelli di responsabilità, in modo da avere una piramide in cui i gradi inferiori (operativi) rendicontano al livello immediatamente superiore (gestionale) e questo all'apice, costituito sempre dal responsabile generale (farmacista titolare o direttore).