

# Linee guida per l'adeguamento dei laboratori galenici delle farmacie alle norme di buona preparazione della Farmacopea Ufficiale XI edizione

A cura del gruppo di lavoro Area Buona Produzione Farmaceutica SIFO Toscana  
Alessandro D'Arpino\*, Antonio Zacà\*, Calogero Dimino\*, Silvia Cappelletti\*\*, Giovanna Borselli\*\*,  
Claudio Varini\*\*\*, Monica Vaiani\*\*\*, Silvano Giorgi\*, Fabio Pinelli\*\*\*\*,  
Maria Teresa Bianco\*\*\*\*, Margherita Rinaldi \*\*\*\*\*

\* Dip. Attività Farmaceutiche AUSL 7 - Siena  
\*\* U.O. Farmaceutica Ospedaliera Azienda Sanitaria di Firenze  
\*\*\* U.O. Farmaceutica Ospedaliera A.O.U. Careggi - Firenze  
\*\*\*\* U.O. Farmaceutica Ospedaliera A.O.U.S. Le Scotte - Siena  
\*\*\*\*\* Delegato Regionale SIFO Toscana

**Riassunto:** Il 1 gennaio 2004 sono entrate in vigore le Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia (NBP) della Farmacopea Ufficiale XI e il 16 gennaio 2004 è entrato in vigore il decreto del Ministero della Salute 18 novembre 2003 "*Procedure ed Allestimento dei preparati magistrali ed officinali*", pubblicato sulla G.U. n. 11 del 15 gennaio 2004. È per questo che il gruppo di lavoro Area Buona Produzione Farmaceutica SIFO Toscana, ha ritenuto utile per tutti i colleghi che si occupano di galenica ed anche per i colleghi che si occupano di vigilanza territoriale sulle farmacie, approfondire il problema dell'adeguamento dei laboratori galenici delle farmacie alle NBP. Obiettivo di questo lavoro è stato quello di creare un documento di facile lettura, che renda agevole il processo di innalzamento della qualità dei laboratori galenici delle farmacie.

**Abstract:** At the beginning of the current year the Italian Ministry of Health published the national rules for preparation of medicines in the pharmacy. In order to give Pharmacists indications for preparing galenic drugs as well as for assessing quality of labs, a SIFO working group took into deep evaluation these rules. The group succeeded in developing an easy tool for implementing quality of labs devoted to prepare galenic drugs.

**Parole chiave:** laboratorio galenico, farmacia, qualità, norme di buona preparazione.

**key words:** laboratory, galenic, pharmacy, quality, rules for drug preparation.

**Introduzione**

La G.U. n. 115 del 18 maggio 2002 pubblicava il decreto ministeriale 2 maggio 2002, con il quale veniva approvato il testo della XI edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana.

La nuova Farmacopea, entrata in vigore il 24 settembre 2002, contempla un capitolo, "Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia" (NBP), la cui applicazione integrale era prevista a partire dal 1° gennaio 2003.

In data 04 febbraio 2003, sulla G.U. n. 28, veniva pubblicato il decreto del Ministero della Salute 20 gennaio 2003 che, differiva la data di entrata in vigore delle NBP al 1° luglio 2003.

Questo termine, con decreto del Ministero della Salute 23 maggio 2003, pubblicato sulla G.U. n. 126 del 03 giugno 2003, veniva ulteriormente spostato al 1° gennaio 2004.

Il 16 gennaio 2004 è entrato in vigore il decreto del Ministero della Salute 18 novembre 2003 *"Procedure ed Allestimento dei preparati magistrali ed officinali"*, pubblicato sulla G.U. n. 11 del 15 gennaio 2004. Tale decreto stabilisce procedure ed adempimenti semplificati, per le farmacie che eseguono preparati officinali non sterili su **scala ridotta** e preparati magistrali non sterili.

## Discussione

Dal 1° gennaio 2004 sono entrate in vigore le NBP mentre, al fine di garantire un'uniforme applicazione su tutto il territorio nazionale, in sostituzione dei codici di preparazione accreditati dalla Federazione degli Ordini dei Farmacisti italiani (FOFI), e ad integrazione della F.U. XI ed, il Ministro della Salute ha emanato il decreto 18 novembre 2003; secondo questo decreto, la FOFI potrà accreditare solo codici di preparazione relativi al controllo di qualità di preparati sterili.

Prima di entrare in una rapida analisi del decreto 18 novembre 2003, riteniamo utile sottolineare alcune considerazioni riportate nel *"Glossario"* delle NBP a pagina 1168 della F.U. XI ed. :

- ♦ per **scala ridotta** si intende *.....il numero di preparati eseguibili dal farmacista la cui consistenza numerica, compatibilmente con la stabilità del preparato stesso, è quella ottenibile da una massa non più grande di 3000 grammi di formulato.....;*
- ♦ per Farmacopea in vigore si intende *.....la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (costituita dai testi della XI edizione e dai testi della 4° edizione della Farmacopea Europea, recepita direttamente in lingua inglese e francese, con i suoi supplementi) e tutte le farmacopee nazionali in vigore negli Stati Membri dell'Unione Europea.....;*
- ♦ *.....sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscele, diluizioni, ripartizioni, etc., eseguite per il singolo paziente su indicazione medica.....* . (da ciò si deduce che sono assimilabili alle preparazioni galeniche magistrali tutte le operazioni di manipolazione e di miscelazione anche di specialità

medicinali già in commercio come ad esempio l'allestimento degli antiblastici, il caricamento delle pompe elastomeriche con miscele antalgiche, la preparazione di sacche di antibiotici per la profilassi preoperatoria, la personalizzazione di dosaggi di farmaci in commercio a dosaggi più elevati, ecc....).

Giova ricordare che, ai sensi del D.L.vo 17 febbraio 1998, n. 23 convertito in Legge 08 aprile 1998, n. 94 il medico può prescrivere preparati magistrali a base di principi attivi unicamente se :

- α descritti nelle Farmacopee dei paesi dell'U.E.;
- α contenuti in medicinali prodotti industrialmente e autorizzati nell'U.E.;
- α contenuti in specialità medicinali revocate per motivi non attinenti a rischi di impiego.

Per uso orale, il medico può utilizzare anche principi attivi contenuti in prodotti non farmaceutici del mondo alimentare regolarmente in commercio nell'U.E.; per uso esterno, può utilizzare anche principi attivi contenuti in prodotti cosmetici regolarmente in commercio nell'U.E.. Inoltre, se il preparato magistrale è prescritto per indicazioni terapeutiche diverse da quelle presenti in medicinali industriali autorizzati, il medico, dopo aver ottenuto il consenso del paziente al trattamento, deve riportare sulla ricetta le esigenze particolari che motivano la prescrizione ed un riferimento numerico o alfa numerico che permetta, su richiesta dell'autorità sanitaria, di risalire all'identità del paziente. In tale ipotesi, il farmacista deve inviare mensilmente al Servizio Farmaceutico della propria ASL copia o originale della ricetta spedita.

La definizione "scala ridotta" ed altre (preparato magistrale, preparato officinale, etc.) sono riprese e chiarite dall'art. 2 del decreto che analizzeremo. Sulla base di quanto esposto, ricapitolando, dal 16 gennaio 2004, in relazione all'attività galenica svolta, possiamo avere:

**a) farmacie che osservano le NBP** e cioè quelle che allestiscono preparati officinali e/o magistrali non su scala ridotta.

**b) farmacie che osservano le procedure di cui al D.M. 18 novembre 2003** e cioè farmacie che allestiscono preparati officinali non sterili su scala ridotta e preparati magistrali non sterili;

Sono comunque tenute all'osservanza delle norme di buona preparazione, le farmacie che allestiscono preparati magistrali o officinali sterili.

Ad una "lettura" del D.M. 18 novembre 2003, si comprende come il Ministero della Salute abbia avvertito l'esigenza di impartire delle regole semplici e di facile applicazione così che tutte le farmacie che eseguono preparazioni come previsto al precedente punto b), «*discostandosi in parte*» (vedi F.U. XI ed., pg. 1159, campo di applicazione) dalle NBP, siano in grado di garantire al cittadino un comportamento omogeneo in tutte le farmacie siano esse ospedaliere oppure aperte al pubblico.

## **ADEMPIMENTI DERIVANTI DALLE NORME DI BUONA PREPARAZIONE**

## **PRINCIPI GENERALI**

Il principio generale cardine delle NBP della FU XI che rappresenta la novità assoluta è sicuramente quello della TRACCIABILITÀ di ogni preparato di Farmacia. Tale importantissimo concetto si realizza, secondo la FU XI, attraverso i 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.

È questa la ragione per la quale riteniamo che non esistano esenzioni per la qualità, neanche per quelle Farmacie che eseguano su scala ridotta, poche preparazioni non sterili, in quanto anche queste non sono esentate dal dimostrare mediante un sistema di qualità, la tracciabilità e il controllo di tutte le operazioni di produzione.

## **LOCALI**

In base a quanto previsto sulle NBP si devono distinguere preparazioni sterili da preparazioni non obbligatoriamente sterili. Sulla base di ciò è necessario individuare, all'interno degli spazi dedicati all'attività galenica, due aree separate: una per i preparati sterili ed una per i preparati non obbligatoriamente sterili. Per quanto riguarda le caratteristiche dei locali si rimanda al capitolo 4.1 delle NBP. In laboratorio dovrà essere disponibile la documentazione relativa all'idoneità dei locali e alla manutenzione periodica.

## **ATTREZZATURE**

A seconda delle monografie da realizzare nella Farmacia, si rendono necessari gli apparecchi previsti dalla tabella 6 FU XI; è ovvio che, un sistema di qualità realizza la propria efficienza, quando le operazioni che si ritiene di dover compiere al fine della certificazione, vengono effettuate, anche con apparecchiature ritenute necessarie per lo scopo da raggiungere. Pertanto sarà necessario disporre anche di tutte quelle apparecchiature necessarie a tale fine, anche se non specificatamente indicate sulla FU. Per ogni apparecchiatura dovrà essere disponibile il manuale di istruzione (o una specifica procedura di utilizzo) e la relativa documentazione di manutenzione e convalida.

## **MATERIE PRIME**

Per quanto riguarda le materie prime, sarà necessario dotarsi di un reagentario, cioè di un elenco delle sostanze chimiche presenti in laboratorio con le relative frasi di rischio al fine di ottemperare a quanto previsto dalla normativa in materia di sicurezza degli operatori (DL.vo 19 settembre 1994, n. 626 e DL.vo 3 febbraio 1997, n. 52). Inoltre sarà necessario dotarsi di un opportuno schedario o registro delle materie prime che consenta di registrare tutti i controlli effettuati sulle varie sostanze in arrivo e di procedere all'accettazione della sostanza da parte del Farmacista (certificati di analisi, controlli effettuati in farmacia ecc.). Tale registro dovrà contenere al minimo le informazioni utili alla rintracciabilità dei lotti di produzione e di arrivo della materia prima, con i riferimenti delle bolle di consegna, certificati di analisi ed eventuali controlli effettuati in accettazione della sostanza.

## **PERSONALE**

Le NBP prevedono che le attività di preparazione non devono interferire con le attività legate all'assistenza, per cui ritengo necessario individuare spazi orari e personale dedicato da formare opportunamente. Tale personale può essere individuato, a seconda dell'attività, sia tra il personale Farmacista (ovviamente obbligatorio), che tra il personale tecnico. Per ognuno dovranno essere individuate bene, competenze e responsabilità mediante la stesura di procedure scritte. Questo aspetto è sicuramente uno dei punti critici e dall'individuazione delle competenze e dalla corretta esecuzione di tutte le operazioni legate alla preparazione dipende la corretta riuscita della preparazione e su ciò si basa tutto il sistema di assicurazione qualità.

## **PROCEDURE**

La complessità e la formalizzazione del sistema di assicurazione della qualità dipendono dalla tipologia e dal carico di lavoro della farmacia. Comunque ogni farmacia nella quale si eseguono preparazioni galeniche deve mantenere costantemente sotto adeguato controllo tutte le fasi del processo preparativo. Pertanto si rende necessario ideare un sistema che permetta la tracciabilità di ogni lotto, la definizione dei vari livelli di responsabilità, il controllo di tutti questi processi. Tale obiettivo si realizza mediante la scrittura di SOP (Procedure Operative Standard) relative ad ogni operazione da svolgere in laboratorio:

- Procedura delle procedure (stabilisce come dovrebbe essere strutturata una procedura)
- Archiviazione e conservazione documenti
- Pulizia e manutenzione laboratorio
- Utilizzo, pulizia e eventuale taratura di tutti gli strumenti, utensili ed apparecchiature presenti in laboratorio
- Accettazione materie prime
- Compilazione registro materie prime

-Procedura di preparazione e controllo di ogni monografia da allestire compresi confezionamento, etichettatura e compilazione fogli di lavoro (la SOP dovrebbe prevedere la presenza di un allegato a schede contenenti la descrizione della procedura da utilizzare nell'allestimento della singola preparazione; ad ognuna di queste possono essere affiancate delle istruzioni operative rivolte ad operatori tecnici e/o altri operatori professionali che possono svolgere funzioni semplici sotto la diretta responsabilità *in vigilando* del farmacista preparatore).

-Autoispezione (la procedura di autoispezione dovrebbe prevedere l'effettuazione di tali operazioni da parte di farmacisti diversi da quelli che normalmente utilizzano il laboratorio galenico).

Le procedure dovrebbe essere articolate in modo semplice, individuando i livelli di responsabilità delle varie fasi. A titolo esemplificativo si indicano i capitoli nei quali può articolarsi una procedura:

- 1.TITOLO: ..... Redatto da:..... Approvato da:.....
- 2.SCOPO
- 3.CAMPO DI APPLICAZIONE
- 4.RESPONSABILITÀ
- 5.DEFINIZIONI
- 6.DOCUMENTAZIONE
- 7.PROCEDURA
- 8.ALLEGATI (uno degli allegati dovrà sempre essere quello di *presa visione* che dimostri l'avvenuta consegna della procedura al personale interessato).

### **ADEMPIMENTI DERIVANTI DAL D.M. 18 novembre 2003**

Il 16 gennaio 2004 è entrato in vigore il decreto del Ministero della Salute 18 novembre 2003 *"Procedure ed Allestimento dei preparati magistrali ed officinali"*, pubblicato sulla G.U. n. 11 del 15 gennaio 2004. Tale decreto, che si applica a quelle farmacie, ospedaliere o aperte al pubblico, che eseguono preparati officinali non sterili su **scala ridotta** e preparati magistrali non sterili, stabilisce procedure ed adempimenti semplificati, per le farmacie. A carico del titolare/direttore della farmacia il decreto in oggetto prevede alcuni obblighi che possono essere elencati semplicemente (se pure, a nostro avviso, devono essere ricondotti ad un unico grande obbligo morale insito nella professione del farmacista che è quello di garantire, nel miglior modo possibile, la qualità del medicinale preparato e quindi, di conseguenza, la sua sicurezza ed efficacia nella tutela della salute del cittadino) :

1. redazione e consegna, qualora ci si avvalga di personale dipendente, di adeguate istruzioni per la **pulizia del laboratorio** e delle attrezzature utilizzate sia per quanto concerne le modalità operative che per la frequenza di intervento. Si

consiglia una tale procedura anche laddove non ci siano dipendenti, poichè ai fini della garanzia di qualità a tutela del cliente, è importante codificare un sistema che preveda, ad es., una pulizia periodica con le metodiche ritenute più giuste;

2. se **l'area destinata a laboratorio** non è separata o separabile dagli altri locali della farmacia, la preparazione deve essere effettuata durante l'orario di chiusura. In ipotesi di urgenza, la preparazione potrà essere effettuata durante l'apertura della farmacia limitando l'accesso alla zona di lavoro al solo personale addetto all'allestimento del medicinale. L'art. 4, al punto 5, dice che .....*"l'area destinata a laboratorio deve avere pareti e soffitti lavabili"*..... e poichè queste indicazioni non sono sufficientemente esplicite, si ritiene che, laddove non sia possibile effettuare una separazione, tutto l'ambiente debba essere "lavabile";

3. presenza di **apparecchi ed utensili** adeguati al tipo di preparazioni da eseguire e comunque della dotazione minima prevista dalla tabella n. 6 della F.U. XI ed.. Va effettuata inoltre la revisione periodica prevista per gli strumenti di misura;

4. acquistando i **contenitori primari** (bottiglie, barattoli, etc.) farsi rilasciare dal fornitore certificazione attestante la conformità alla Farmacopea ufficiale;

5. perchè diventi possibile, in qualsiasi momento, *rintracciare* le sostanze usate, la loro provenienza e verificare la correttezza con cui è stata effettuata la preparazione, la **documentazione delle materie prime** deve contenere almeno le seguenti informazioni:

a) denominazione comune e/o nome chimico;

b) quantità acquistata;

c) data di arrivo;

d) numero di lotto, nome del produttore e dell'eventuale distributore;

e) numero di riferimento interno;

f) certificato di analisi, datato e sottoscritto dal fornitore, che indichi la conformità della sostanza alle caratteristiche indicate dalla Farmacopea, la data limite di utilizzo (e/o di rititolazione), le modalità di conservazione e manipolazione.

Sul certificato di analisi, da conservare, deve essere scritta la data di ricezione e la numerazione assegnata, tenendo conto che tutte le materie prime presenti in farmacia devono essere numerate con numerazione unica. Il fornitore deve anche produrre una dichiarazione di conformità alla normativa brevettuale italiana.

Sulla confezione delle materie prime acquistate anteriormente al 1° gennaio 2004, va indicato che il prodotto è stato acquistato prima di tale data; sulla confezione delle materie prime acquistate successivamente al 1° gennaio 2004, il titolare della farmacia, ovvero il direttore responsabile, deve apporre, facendo riferimento alla fattura

di acquisto ovvero al documento di trasporto, un numero progressivo e la data del primo utilizzo.

Una volta esaurita la confezione della materia prima usata, deve essere apposta sull'etichetta la data dell'ultimo utilizzo conservando il flacone vuoto per sei mesi a partire da tale data;

## **Conclusioni**

La qualità, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali preparati dal farmacista, 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.

Ci preme, inoltre, sottolineare che lo scopo di questo documento è quello di rendere più facile il processo di adeguamento delle farmacie alle NBP, ma gli unici documenti di riferimento da tenere sempre presenti, sono le Norme di Buona Preparazione della FU XI, la FU XI ed infine, per le farmacie che preparano galenici su scala ridotta il decreto del Ministero della Salute 18 novembre 2003. Pertanto, per tutti quegli argomenti che non sono stati esaurientemente trattati su queste linee guida (controllo preliminare della ricetta, conservazione documenti, etichettature, ecc.), si rimanda ai riferimenti sopracitati.

## **Bibliografia**

1. Decreto Ministeriale 2 maggio 2002. Approvazione del testo XI edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana. Gazzetta Ufficiale n. 115 del 18/5/2002.
2. Decreto Ministero della Salute 20 gennaio 2003. Differimento del termine di cui al decreto ministeriale 2 maggio 2002 con il quale è stato approvato il testo della XI edizione della farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana. Gazzetta Ufficiale n. 28 del 4/2/2003.
3. Decreto Ministero della Salute 23 maggio 2003. Differimento del termine di cui al decreto ministeriale 2 maggio 2002 con il quale è stato approvato il testo della XI edizione della farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana. Gazzetta Ufficiale n. 126 del 3/6/2003.
4. Decreto Legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito in Legge 8 aprile 1998, n. 94. Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria. Gazzetta Ufficiale n. 86 del 14/4/1998.
5. Decreto Ministero della Salute 18 novembre 2003. Procedure ed allestimento dei preparati magistrali ed officinali. Gazzetta Ufficiale n. 11 del 15/1/2004.

