

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Scopo del presente documento è quello di descrivere gli standard tecnici per l'allestimento di preparati sterili e non sterili; tali standard tecnici si applicano ai medicinali allestiti nei laboratori delle farmacie ospedaliere.

2. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO


- ◇ Manuale del sistema di gestione per la qualità SIFO
- ◇ Procedura per lo sviluppo degli standard tecnici SIFO – ed. corrente
- ◇ Farmacopea Ufficiale (F.U.) e aggiornamenti ed. vigente
- ◇ Farmacopea Europea e relativi supplementi ed.vigente
- ◇ Farmacopea Americana ed.vigente
- ◇ Norme di Buona Fabbricazione - Allegato 1 Fabbricazione di medicinali sterili - Commissione Europea edizione corrente;
- ◇ Decreto Legislativo 31 dicembre 1996 e successive modifiche e integrazioni “*Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali*”;
- ◇ Decreto Presidenziale della Repubblica 15 luglio 2003 n° 254 “*Regolamento recante disciplina della gestione dei rifiuti sanitari a norma dell’art. 24 della legge 31/7/2002, n° 179*”;
- ◇ Decreto Legislativo febbraio 1997 n° 523 “*Classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose*” e successive modifiche ed integrazioni
- ◇ Decreto Presidenziale della Repubblica 14 gennaio 1997 “*Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e alle Province autonome di Trento e Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l’esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private – disposizioni di attuazione*”;
- ◇ Decreto Legislativo 1994 n° 626, supplemento ordinario n° 141 GU 12/11/1994 n° 265, concernente la sicurezza e la salute dei lavoratori sul posto di lavoro, e successive modifiche ed integrazioni;
- ◇ Decreto Legislativo 8 aprile 1998 n° 94 : “ *Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria*”;
- ◇ Decreto Legislativo 29 maggio 1991 n° 178, art 1 comma 4 (*preparati allestiti in farmacia*)
- ◇ Decreto Legislativo 14 dicembre 2000, n.376 “*Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping*”, e successive modificazioni e integrazioni quali DM 24.9.2003
- ◇ Decreto Ministeriale 22 giugno 2005 pubblicato sulla G.U.16/09/2005
- ◇ Rapporto Istituto Superiore di Sanità (ISS) n°25 del 2003 “*caratteristiche delle sostanze per uso farmaceutico*”
- ◇ Decreto Legislativo 21 febbraio 2006 n° 49; modifiche all’articolo 73 del testo unico n°309 del 1990 in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, e cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza

3. DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI

Definizioni

Medicinale magistrale (o galenico magistrale o formula magistrale): medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica, destinato ad un determinato paziente; sono assimilabili ai preparati magistrali anche le miscele, le ripartizioni, le diluizioni, i dosaggi personalizzati destinati al singolo paziente su indicazione medica.

Medicinale officinale (o galenico officinale o formula officinale): medicinale preparato in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea, destinato ad essere fornito ai pazienti ospedalieri.

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

Scala ridotta : preparati officinali la cui consistenza numerica compatibilmente con la stabilità del medicinale stesso è ottenibile da una massa non più grande di 3000 grammi di formulato.

Formulario Galenico Ospedaliero: raccolta dei preparati galenici magistrali ed officinali, di uso consolidato nell'Ospedale, approvati dalla Commissione Terapeutica ed allestiti nel laboratorio della farmacia su prescrizione medica.

Scheda Tecnica della formulazione officinale: costituisce la scheda tecnica di preparazione, utilizzata come riferimento; riporta la composizione quali-quantitativa, le modalità d'esecuzione, i controlli da effettuare, la data limite d'utilizzo.

Foglio di lavoro: foglio su cui annotare dati, quali la tipologia del medicinale da preparare, il numero progressivo della preparazione, la consistenza numerica del lotto, le diverse fasi di lavorazione, le materie prime impiegate con i rispettivi lotti, il periodo di validità, le firme degli operatori e del farmacista responsabile della preparazione del controllo.

Registro di lavorazione : documento presente nel Laboratorio su cui trascrivere i dati riferiti alla sequenzialità delle preparazioni allestite e alla loro tracciabilità ; in alternativa può essere la raccolta dei fogli di lavorazione.

Controcampione: campione significativo di ogni lotto, da conservarsi per un periodo di tempo superiore del 20% rispetto al periodo di validità del preparato.

Materia prima: sostanza utilizzata nell'allestimento del medicinale.

Certificato d'analisi: documento che attesta la rispondenza di ciascun lotto alle specifiche chimico-fisiche e microbiologiche definite.

Scheda di sicurezza : documento che permette di individuare le sostanze e i preparati pericolosi, i rischi connessi al loro uso, insieme alle misure da adottare per la manipolazione, lo stoccaggio, lo smaltimento e le situazioni di emergenza; la scheda di sicurezza deve essere disponibile in laboratorio per la consultazione.

Registro materie prime : documento presente nel Laboratorio su cui trascrivere i dati riferiti alla materie prime acquistate (può essere la raccolta dei certificati d'analisi integrati dai dati mancanti).

Gli ambienti di preparazione sono classificati secondo il grado di rischio del processo in 3 zone, in conformità all'Allegato 1 delle Norme di Buona Fabbricazione, Farmacopea Ufficiale edizione corrente

Zona di grado A vedi definizioni riportate nell'Allegato 1

Zona di grado B vedi sopra

Zona di grado C vedi sopra

Abbreviazioni

F.U. : Farmacopea Ufficiale

N.B.P.: Norme di Buona Preparazione

SAQ: Sistema Assicurazione Qualità

PO : Procedura Operativa

DPI: Dispositivo di Protezione Individuale

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

FGO: Formulario Galenico Ospedaliero

IO: Istruzioni Operative.

SIFAP: Società Italiana Farmacisti Preparatori

SIFO: Società Italiana Farmacia Ospedaliera

4. STANDARD TECNICO

4.1 SCOPO DEL PROCESSO E DESCRIZIONE DEL PRODOTTO/SERVIZIO

Scopo del processo è quello di assicurare l'allestimento di preparazioni galeniche magistrali, officinali, sterili e non sterili per soddisfare le esigenze cliniche di pazienti che necessitano di medicinali non più reperibili in commercio, di dosaggi e/o forme farmaceutiche personalizzate, di formulazioni con adeguati eccipienti per pazienti allergici o intolleranti, di medicinali non commercializzati perché molto instabili e di associazioni con più principi attivi compatibili.

La preparazione dei medicinali deve essere effettuata dal farmacista in modo da garantire requisiti di qualità, sicurezza, efficacia e tempestività di erogazione che non dipendono soltanto dalla professionalità, dalla sua competenza tecnica, ma anche dalla accuratezza della organizzazione e dal costante controllo del sistema produttivo.

Il prodotto del processo è rendere disponibile i preparati allestiti per il richiedente.

4.2 PRASSI OPERATIVE MINIME E RESPONSABILITÀ

L'attività d'allestimento di preparazioni galeniche presso il laboratorio della Farmacia Ospedaliera si articola nelle seguenti fasi:

Gestione delle materie prime e dei materiali di confezionamento: Le materie prime utilizzate nelle preparazioni devono essere scelte tra le "sostanze per uso farmaceutico" o devono rispondere ai requisiti di qualità della relativa monografia di Farmacopea ; in assenza di tale monografie, si fa riferimento alle specifiche di qualità fornite dal produttore. Devono essere acquisite da fornitori "qualificati"; questi devono attestare la provenienza delle sostanze e documentarne la rispondenza ai requisiti di Farmacopea o alle specifiche di qualità del Produttore tramite un certificato di analisi, riportante il lotto di produzione, la data limite di utilizzazione e/o di rititolazione, le condizioni di conservazione e di manipolazione, le eventuali impurezze e la loro concentrazione.


Il materiale in arrivo deve essere sottoposto ai seguenti controlli in accettazione :

- verifica dell'integrità della confezione
- controllo di congruità della materia prima
- codice identificativo del prodotto
- controllo della presenza del certificato di analisi del lotto
- controllo dell'invio della scheda di sicurezza per le sostanze che lo richiedono

Le materie prime controllate sono trasferite in laboratorio e il farmacista responsabile, dopo averle sottoposte ai necessari controlli per accertarne l'identità e l'idoneità all'uso (per esempio controllo visivo, verifica delle caratteristiche organolettiche, controllo del punto di fusione). Nel caso di sostanze destinate all'allestimento di preparati iniettabili, devono comunque essere materiali certificati, sottoposti a controlli molto rigorosi, tra cui anche quelli spettrofotometrici, prima di essere rilasciati per l'uso di laboratorio.

Nel caso la Farmacia non sia dotata delle apparecchiature e della tecnologia necessarie per eseguire i controlli, può avvalersi di strutture esterne certificate all'esecuzione dei controlli di qualità necessari.

Per le materie prime, il Laboratorio raccoglie la documentazione con le seguenti informazioni:

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

- denominazione comune e/o nome chimico
- numero di lotto, nome del produttore, nome dell'eventuale distributore
- certificato d'analisi rilasciato dal Produttore o dal Distributore
- la documentazione dei controlli eseguiti dal farmacista o da strutture esterne
- eventuale attribuzione del numero interno di riferimento attribuito dal Laboratorio corrispondente al n° di lotto sul registro delle materie prime

Le sostanze ritenute idonee vengono immagazzinate negli spazi dedicati.

Le materie prime scadute sono smaltite in appositi contenitori secondo le disposizioni interne di ciascuna Azienda Ospedaliera.

I contenitori primari devono risultare conformi ai requisiti di Farmacopea, certificati dal fabbricante e idonei a garantire la qualità del preparato per tutto il suo periodo di validità.

Gestione delle richieste di preparati galenici

Le richieste di allestimento di preparati galenici che pervengono al laboratorio della farmacia ospedaliera possono prevedere:

- A. medicinali officinali in scala ridotta
- B. medicinali magistrali, di uso consolidato nell'ambito dell'ospedale e approvati dalla Commissione Terapeutica, inseriti nel Formulario Galenico ospedaliero
- C. medicinali magistrali in dose unitaria per trattamenti personalizzati

Le richieste per preparazioni di medicinali magistrali non presenti nel Formulario galenico ospedaliero (punto C) devono essere inoltrate su ricetta medica.

La ricetta, datata e firmata dal medico richiedente, deve contenere:

- identificazione dell'unità richiedente (denominazione e codice centro di costo)
- nome e cognome del paziente (o un riferimento idoneo a identificarlo)
- denominazione dei componenti
- loro quantità
- posologia giornaliera
- quantità richiesta

Viene inoltrata da un reparto dell'ospedale la prescrizione elettronica o cartacea per avere un galenico non conservato nel magazzino della Farmacia può essere,


La richiesta deve riportare i dati identificativi dell'Unità richiedente, la denominazione del medicinale con la quale lo stesso è inserito nel F.G.O., il quantitativo richiesto, la data e la firma del medico

Nel caso di richiesta di galenico di cui al punto B., laddove il medicinale sia destinato ad un solo paziente sulla richiesta dovrà essere riportato anche il riferimento identificativo del paziente (nome e cognome o altro dato identificativo), nel caso in cui il medicinale sia destinato a pazienti del reparto non identificati al momento della preparazione, sarà compito del medico richiedente documentare a quali pazienti il medicinale viene somministrato.

Controllo delle dosi

Inoltre prima dell'esecuzione della preparazione, il farmacista deve verificare che il dosaggio di farmaco prescritto al paziente, non superi le dosi massime consentite dalla Tabella 8 della FU. La prescrizione di farmaci in dosi superiori a quelle previste è consentita a condizione che il medico se ne assuma direttamente la responsabilità, indicando altresì l'impiego cui la preparazione è destinata.

Anche nel caso di preparati galenici magistrali che prevedano l'uso secondo indicazioni cliniche non approvate (legge 94/98), è richiesta l'assunzione di responsabilità del medico che deve inoltre dichiarare di avere acquisito il consenso informato del paziente.

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

Validazione delle richieste

Nel caso di richiesta di preparazione non inserita nel Formulario Galenico ospedaliero (punto C), la richiesta viene sottoposta alla valutazione del Farmacista per l'analisi di fattibilità.

Il farmacista prima controlla che sia la ricetta sia compilata in modo corretto e conforme alle normative vigenti, poi valuta la fattibilità tecnica della preparazione, verificandone la disponibilità di apparecchiature, materiali, materie prime, compatibilità delle sostanze, il dosaggio, la responsabilità del medico, consulta la letteratura nel caso di primo allestimento.

Qualora la richiesta sia ricorrente e il Farmacista ritenga opportuno l'inserimento della nuova preparazione nel F.G.O., previa approvazione della Commissione Terapeutica, predispone la scheda tecnica di riferimento della formulazione e la inserisce nel FGO.

Nel caso di preparazione inserita nel F.G.O. (punti A. e B.) la validazione richiede la verifica della completezza della richiesta e quindi della presenza della scheda tecnica nel F.G.O. e della disponibilità di materiali, materie prime ed attrezzature.

Nel caso che le prescrizioni non siano complete o non siano fattibili, queste vengono restituite all'unità richiedente per la regolarizzazione, la modifica o l'annullamento, altrimenti si procede alla programmazione dell'allestimento.

Nel caso della richiesta di allestimento di un medicinale galenico su prescrizione medica proveniente da una struttura ospedaliera "esterna", la richiesta del medico deve essere autorizzata dalle strutture preposte a questo scopo secondo un contratto concordato e nel rispetto di una procedura definita.

Attività di preparazione


Il farmacista, dopo l'accettazione delle richieste, pianifica l'attività di allestimento assicurando la necessaria tempestività, seguendo modalità di lavoro standardizzate, descritte in P.O. o I.O, definite all'interno di ogni Farmacia Ospedaliera.

Il processo preparativo dei medicinali si differenzia in funzione della tipologia dei galenici da preparare:

- i preparati parenterali, oculari, e altri dichiarati sterili, devono soddisfare i requisiti di sterilità (saggio di sterilità secondo FUI.)
- i preparati non obbligatoriamente sterili devono rientrare nei limiti di carica microbica prescritti da FUI ("Requisiti microbiologici delle preparazioni farmaceutiche" 5.1.4).

L'assicurazione della sterilità dei prodotti è garantita solamente dalla stretta osservanza delle N.B.P., da ambienti dedicati e monitorati per la contaminazione microbiologica, da attrezzature specifiche, da procedure di pulizia e di disinfezione adeguate, da personale qualificato, dall'applicazione di idonee tecniche asettiche, in modo da prevenire la contaminazione microbiologica in tutte le fasi di lavoro e dall'eventuale adozione di cicli di sterilizzazione convalidati.

La garanzia della qualità microbiologica dei preparati non obbligatoriamente sterili dipende dalla valutazione del grado di rischio microbiologico, rappresentato dalle materie prime, dai materiali di confezionamento, dal metodo di preparazione, dai fluidi di processo, dalle attrezzature, dagli ambienti di preparazione utilizzati e dall'addestramento del Personale e dall'adozione di provvedimenti atti a tenere sotto controllo i fattori di rischio.

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

Operazioni preliminari

Il personale addetto, opportunamente qualificato e addestrato, coadiuvato eventualmente da operatori di supporto, sotto la supervisione del farmacista, che coordina ogni fase di lavoro, effettua le operazioni necessarie all'esecuzione dell'attività, quali pulizia e disinfezione dell'ambiente che devono essere opportunamente registrate, controllo della pulizia e funzionalità delle apparecchiature, reperimento delle materie prime e controllo dell'idoneità all'utilizzo (giacenza, data limite di utilizzo e approvazione per l'uso), dei contenitori necessari, dell'abbigliamento idoneo, verifica del foglio di lavoro.

Allestimento secondo le NBP

- Preparazione del foglio di lavoro

Il farmacista stampa il foglio di lavoro e consulta la scheda tecnica corrispondente alla preparazione che contiene la composizione della formulazione, le istruzioni operative, la validità, le avvertenze e le precauzioni nel caso di impiego di prodotti pericolosi, i controlli da eseguire.

- Controllo delle materie prime e apparecchiature da utilizzare

Il farmacista coadiuvato dagli operatori addetti deve eseguire i seguenti controlli:

- ◇ materie prime (disponibilità dei quantitativi necessari, data limite di utilizzazione, idoneità di conservazione
- ◇ disponibilità dei contenitori necessari (qualità ed idoneità)
- ◇ apparecchiature e strumenti (pulizia e funzionamento)
- ◇ abbigliamento idoneo se richiesto registrazione delle operazioni svolte dal personale sul foglio di lavorazione.

Eventuali deviazioni rispetto alle modalità di allestimento riportate nelle PO o nelle IO devono essere documentate. Per queste devono essere definite le risoluzioni immediate e le eventuali azioni correttive da intraprendere.

- Registrazione del lotto

L'attività di allestimento dei prodotti magistrali e officinali può essere annotata su un registro dedicato, oppure dando una numerazione progressiva al foglio di lavorazione che individui inequivocabilmente il lotto preparato, la consistenza numerica del lotto, le diverse fasi di lavorazione, i controlli eseguiti, le materie prime impiegate, gli operatori coinvolti, le responsabilità del processo.

- Pesata delle materie prime

Il farmacista e/o l'operatore tecnico effettuano le pesate di precisione necessarie con il sistema di precisione più idoneo alla qualità e alla quantità delle sostanze da pesare.

- Preparazione

Comprende tutte le fasi necessarie all'ottenimento del prodotto finito quali solubilizzazione, miscelamento, riscaldamento, diluizione, controllo del pH se richiesto, filtrazione e portare a volume.

Nel caso che il formulato allestito non sia finito e quindi confezionato, è necessario identificare il materiale in fase di allestimento con etichette contenenti la descrizione di quanto contenuto "semilavorato".

I materiali di scarto utilizzati nella preparazione sono smaltiti secondo le procedure elaborate a livello locale in conformità a quanto previsto dalla normativa vigente.

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

- Ripartizione e confezionamento

La suddivisione della preparazione può essere eseguita dagli operatori o manualmente o attraverso l'ausilio di apparecchiature in funzione della quantità e della tipologia della forma farmaceutica nei contenitori finali.

- Etichettatura

L'etichetta deve essere conforme alla normativa vigente, chiaramente leggibile ed indelebile, aderire in modo permanente al contenitore; in etichetta devono essere indicati tutti i dati previsti dalle N.B.P. :

- ◇ nome, indirizzo e n° di telefono della farmacia
- ◇ nome del paziente/reparto prescrittore (per i preparati magistrali)
- ◇ il riferimento alla documentazione (es. n° di lotto / prep.)
- ◇ data di preparazione
- ◇ data di ultima utilizzazione
- ◇ titolo della monografia (per i preparati officinali)
- ◇ quantità e/o n° di dosi forma
- ◇ composizione quali-quantitativa dei principi attivi e qualitativa degli eccipienti (per gli iniettabili anche quantitativa degli eccipienti) (indicare i componenti con la denominazione comune)
- ◇ la forma farmaceutica
- ◇ eventuali indicazioni previste da leggi e regolamenti
- ◇ dettagliate istruzioni ed eventuali precauzioni per il corretto uso e conservazione.
- ◇ Indicazione "tenere fuori dalla portata dei bambini"


Stabilità del preparato

Il farmacista nell'assegnazione della data limite di 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 preparazione tenendo presente:

- ◇ la natura delle sostanze e i processi fisici che possono indurre degradazione
- ◇ la natura del contenitore e le possibili reazioni di interazione tra le materie prime e il contenitore
- ◇ le condizioni di conservazione previste
- ◇ la compatibilità con gli eccipienti
- ◇ la possibile degradazione degli eccipienti
- ◇ la durata della terapia

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

- ◇ **formulazioni solide, liquide non acquose, o con un contenuto alcolico non inferiore al 25%** non oltre il 25% 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 trenta giorni dalla data di preparazione. Questo limite può essere ridotto o superato solo sulla base di specifiche conoscenze ed accorgimenti connessi con la contaminazione microbiologica e le caratteristiche chimico-fisiche dei suoi componenti.

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

Controlli di qualità sul prodotto finito

I controlli di qualità che si eseguono sul prodotto finito devono essere eseguiti sempre da persona diversa da quella che ha eseguito la preparazione, sotto la responsabilità del farmacista. Devono essere garantiti i limiti di accettabilità (es. entro il 10% del dichiarato) o diversamente secondo le indicazioni della FU.

Essi dipendono dalla tipologia delle preparazioni allestite:

per i prodotti finiti magistrali e/o officinali sono eseguiti i seguenti controlli:

- ◇ Verifica della correttezza delle procedure eseguite
- ◇ Ispezione visiva e controllo dell'aspetto fisico
- ◇ Corrispondenza con le specifiche definite per il preparato
- ◇ Controllo della tenuta del confezionamento primario
- ◇ Controllo della quantità da somministrare
- ◇ Verifica della corretta compilazione dell'etichetta e l'indicazione delle modalità di conservazione del preparato
- ◇ Controlli di conformità alle specifiche delle pertinenti monografie della Farmacopea

Nel caso di forme farmaceutiche a dose unica dovranno essere controllati i seguenti aspetti:

- uniformità di massa da accertarsi su un campione (nessuna dose forma dovrà discostarsi di più del 10%)
- quantità dosi forma da dispensare

Se i preparati allestiti sono soluzioni si controllano:

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

Nel caso di emulsioni o sospensioni si verificheranno:

- aspetto del preparato
- ridispersibilità delle fasi

Per i galenici officinali preparati in scala ridotta sono obbligatori i saggi di conformità previsti dalla specifica monografia della FU.; ma è possibile usare metodi alternativi. Per questi stessi preparati e per i galenici magistrali inseriti nel F.G.O. e gestiti a scorta è opportuno conservare un campione significativo del lotto allestito per un tempo pari al 20% oltre il limite di validità della preparazione.

Per i prodotti sterili devono essere eseguiti:

- saggio di sterilità e saggio delle endotossine batteriche laddove lo richieda la monografia relativa (Il numero di fiale o flaconi inviati al controllo è correlato, secondo le indicazioni della FU, all'entità del lotto preparato).


I controlli possono essere effettuati nel Laboratorio della Farmacia stessa se adeguatamente attrezzato, o diversamente in un Laboratorio di analisi esterno certificato per l'attività svolta.

Se tutti i controlli sono risultati conformi, il preparato è approvato e può essere distribuito; in caso contrario, si procede allo smaltimento secondo modalità definite all'interno della Farmacia Ospedaliera.

La non conformità ai requisiti deve essere documentata e oggetto di indagine da parte del farmacista al fine di definire eventuali azioni correttive.

Controlli periodici per l'allestimento dei preparati sterili e convalide:

Con cadenza periodica e programmata all'interno di ogni Azienda, deve essere effettuato un controllo particellare ambientale e delle cappe per la verifica del mantenimento della classe prevista. Analogamente e periodicamente, secondo programmazione interna, deve essere effettuato un controllo microbiologico sui prodotti finiti a campione, sull'aria ambiente, sulle superfici di lavoro e sui guanti dell'operatore; i risultati

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

devono soddisfare i requisiti dell'Allegato 1, "Fabbricazione di medicinali sterili" delle Norme di Buona Fabbricazione.

Qualora si esegua l'**allestimento con tecnica aseptica**, oltre ai controlli del paragrafo precedente è necessaria la convalida del processo di allestimento, mediante appositi saggi che utilizzano idonei terreni di coltura in sostituzione del prodotto. Tali saggi di convalida devono simulare il più possibile la preparazione aseptica ed includere tutte le fasi critiche. Tali saggi devono essere effettuati con frequenza predefinita (semestrale) e devono dimostrare, dopo incubazione di 14 gg, a condizioni idonee di temperatura, l'assenza di unità contaminate.

Qualora si esegua l'**allestimento di preparati da sterilizzare in autoclave**, il processo di sterilizzazione deve essere convalidato per i parametri di temperatura e pressione all'interno della camera dell'autoclave e del carico.

La registrazione delle temperature, delle pressioni e dei tempi deve essere disponibile per ogni ciclo di sterilizzazione eseguito.

Qualora si esegua l'allestimento di preparati da sterilizzare mediante **filtrazione su membrana** con porosità nominale $\leq 0,22$ micron e successiva ripartizione aseptica nei contenitori, il sistema di filtrazione adottato (cartuccia o membrana) deve essere validato per la sua idoneità in termini di portata, tempi di filtrazione, temperatura, pH, interferenze_(assorbimento) dei costituenti del prodotto con il sistema di filtrazione. L'intero processo (filtrazione + successiva ripartizione aseptica) deve essere convalidato con il metodo della simulazione della produzione utilizzando terreni di coltura (vedi convalida di ripartizione aseptica).

Archiviazione dei documenti:


Tutta la documentazione inerente l'attività connessa con l'allestimento del prodotto direttamente o indirettamente (locali, attrezzature, materie prime, prodotti finiti) deve essere conservata in un apposito archivio, efficacemente protetto, deve essere accessibile solo al personale autorizzato, gestito dal farmacista responsabile.

La gestione dell'archivio deve essere regolamentata da apposita procedura.

Le prescrizioni mediche, i fogli di lavorazione e la documentazione dei controlli di materie prime, dei prodotti finiti e dell'ambiente devono essere conservati per sei mesi; le ricette contenenti prescrizioni di preparazioni con sostanze stupefacenti appartenenti alle tabelle II A e II B, (secondo la legge 49/2006) devono essere conservate per due anni dall'ultima registrazione sul registro di entrata e di uscita.

Non conformità


In tutte le fasi dell'attività si possono verificare problemi che devono essere opportunamente registrati su specifici moduli di non conformità e successivamente analizzati dal farmacista responsabile per apportare le necessarie correzioni nell'operatività.

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

4.3 REQUISITI MINIMI PER LA QUALIFICA DEL PERSONALE

Di seguito sono riferiti i profili per tutti i ruoli professionali coinvolto nel processo

Area Aziendale	
Ruolo	Farmacista responsabile del laboratorio galenico comprendente l'allestimento di medicinali sterili e non sterili
Profilo professionale richiesto	
FORMAZIONE	<p>Laurea in Farmacia o Chimica e Tecnologia Farmaceutiche Attività lavorativa presso farmacia ospedaliera da almeno 5 anni. <u>Frequenza</u> di uno specifico corso teorico - pratico in Galenica della durata di almeno diciotto ore organizzato da società scientifiche (es.SIFO, SIFAP), università o istituzioni pubbliche, oltre ad aver maturato <u>esperienza</u> lavorativa in un laboratorio di galenica per almeno due anni; in alternativa ai due precedenti requisiti, aver svolto attività in un laboratorio di galenica sterile per almeno tre anni.</p>
ESPERIENZA	<p>Attività lavorativa di almeno 5 anni. Aver frequentato, entro un anno dall'avvio dell'attività, per almeno 4 settimane anche in modo non continuativo un Laboratorio Galenico di allestimento di medicinali sterili. Tale laboratorio deve risultare in attività da almeno due anni, segnalato e/o accreditato dalla SIFO o nel quale sia stato implementato un sistema qualità con o senza certificazione e/o attestato al termine del periodo. La frequenza dovrà essere attestata da una dichiarazione di "raggiunta abilità" da parte del responsabile del Laboratorio di cui sopra (vedi scheda di cui all'allegato n°1). La precedente condizione non è necessaria nel caso in cui il Farmacista abbia già svolto attività in un laboratorio di galenica sterile per almeno tre anni, secondo quanto attestato dal responsabile del laboratorio in base alla dichiarazione di cui all'allegato 1. L'acquisizione di tale dichiarazione di raggiunta abilità non esclude la necessità di un aggiornamento continuo coerente con l'attività svolta e formalmente documentato.</p>
ABILITÀ	<p>Capacità di coordinare e di motivare il team di lavoro, capacità di lavorare per obiettivi e di rapportarsi con la Direzione. Conoscenze informatiche di base.</p>

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

Area Aziendale	
Ruolo	Tecnico di laboratorio
Profilo professionale richiesto	
ISTRUZIONE:	Diploma di tecnico di laboratorio o laurea breve in biotecnologie. Sono ammessi livelli di istruzione inferiori (completamento delle scuole dell'obbligo), purchè supportati da adeguata formazione ed esperienza nel settore come di seguito specificato
FORMAZIONE	Frequenza di uno specifico corso teorico-pratico di almeno 18 ore in galenica sterile organizzato da società scientifiche (es. SIFO- SIFAP), università o pubbliche istituzioni. In alternativa esperienza acquisita nel laboratorio di galenica per almeno tre anni per i soggetti con istruzione inferiore o due anni per i soggetti che posseggono i requisiti richiesti
ESPERIENZA	Attività lavorativa da almeno 1 mese in una struttura sanitaria, con dichiarazione del responsabile di quest'ultimo di "raggiunta abilità" al termine del periodo stesso (vedi esempio nell'Allegato n°2). Tale dichiarazione ha validità di un anno. La predetta dichiarazione deve essere riconfermata dal Farmacista responsabile del Laboratorio
ABILITÀ	Capacità di collaborazione nelle specifiche attività tecniche e di lavorare in team. Conoscenze informatiche di base.

Area Aziendale	
Mansione	Operatore addetto alla sanificazione
Profilo professionale richiesto	
FORMAZIONE	Diploma di scuola media inferiore. Frequenza di uno specifico addestramento nella struttura presso cui opera con adozione di procedure operative
ESPERIENZA	Attività lavorativa da almeno 1 mese in una struttura sanitaria e di un mese nello specifico laboratorio galenico, con dichiarazione del responsabile di quest'ultimo di "raggiunta abilità" al termine del periodo stesso (vedi esempio nell' Allegato n° 3). Tale dichiarazione ha validità di un anno. La predetta dichiarazione deve essere riconfermata dal Farmacista responsabile del Laboratorio
ABILITÀ	Capacità di esecuzione dei protocolli specifici inerenti all' attività di sanificazione.

4.4 ATTREZZATURE NECESSARIE (comprese le fonti documentali e gli strumenti software)

I locali del laboratorio galenico devono avere pareti, soffitto, pavimento lisci, di materiale non poroso, facilmente aspergibili con lavaggio con detergenti e disinfettanti; i piani di lavoro devono essere in materiale inerte, facili da pulire. I locali devono essere strutturati in modo tale da ridurre al minimo l'ingresso a personale estraneo, e prevedere zone separate destinate alla preparazione, al magazzino e alle attività di ufficio o amministrative.

Gli ambienti di preparazione devono essere adeguati al grado di rischio in relazione al tipo di preparato e al processo impiegato.

Il responsabile del Laboratorio deve disporre della documentazione relativa all'idoneità dei locali in relazione alla destinazione d'uso.

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

A) preparati sterili: devono essere allestiti in ambienti classificati in conformità all'Allegato 1, Fabbricazione di medicinali sterili, delle Norme di Buona Fabbricazione, e separati dagli altri locali di preparazione.

A1) preparati a maggior rischio microbiologico (lavorazioni aseptiche riconducibili ad operazioni di miscelazione, diluizione e ripartizione): devono essere allestiti in una zona di lavoro a flusso unidirezionale laminare di grado A, inserita in una zona di grado B ("zona filtro").

La zona di grado A è un ambiente che si ottiene attraverso l'uso di cappe a flusso laminare verticale o orizzontale dotate di filtri HEPA. Con l'utilizzo di queste apparecchiature si assicura la protezione dei materiali in lavorazione dalla contaminazione aerotrasportata; sono progettate in modo da consentire la manipolazione con tecnica aseptica. I requisiti della zona con cappa a flusso laminare orizzontale hanno le seguenti caratteristiche:

prestazioni: sterilità dell'aria nella zona di lavoro entro i limiti della classe A (filtri HEPA)

Velocità di flusso: 0.45 m/sec(+/-20%)

Struttura portante. In acciaio o in lamiera verniciata in fuoco

Camera di lavoro: in acciaio inox, con superfici accessibili e angoli arrotondati

Pareti: in acciaio inox, o in cristallo temperato

Allarmi: acustici o visivi (display) per velocità di flusso

Manuale d'uso: in italiano

La cappa deve essere installata nell'ambiente dedicato, impiegata secondo le modalità riportate nel manuale d'uso, posta in funzione 30 minuti prima dell'utilizzo,. Le verifiche sulla funzionalità della cappa devono essere eseguite dopo l'installazione da personale qualificato che documenta l'avvenuto controllo. La cappa è sottoposta a manutenzione secondo un programma definito nella specifica procedura di gestione delle apparecchiature di ogni Farmacia.

A2) preparati sterilizzati per filtrazione: miscelazione e diluizione possono essere eseguiti in locale di grado C, la filtrazione e la ripartizione devono essere eseguite in zona di grado A;

A3) preparati destinati alla sterilizzazione in autoclave già ripartiti nel contenitore finale: i preparati a maggior rischio di contaminazione microbica devono essere allestiti in zona di grado C e ripartiti in zona di grado A; i preparati a basso rischio di contaminazione microbica possono essere allestiti in locali di grado D e devono essere ripartiti in ambienti di grado C.

B) preparati non obbligatoriamente sterili: l'ambiente deve essere valutato in funzione dei fattori che influenzano la qualità microbiologica del preparato: materie prime, confezionamento primario, modalità di preparazione, i fluidi di processo, le attrezzature e la conservazione.

Per le preparazioni a maggior rischio(es. prodotti topici) è consigliabile l'allestimento in zona a flusso laminare.

Apparecchiature

Il Laboratorio di galenica di una Farmacia Ospedaliera deve essere corredato delle attrezzature indispensabili in funzione della tipologia delle preparazioni allestite, preparati sterili o non sterili, in funzione della natura delle forme farmaceutiche abitualmente eseguite e all'esecuzione dei controlli necessari.

Oltre agli apparecchi previsti dalla tabella 6 dalla Farmacopea, deve dotarsi delle seguenti attrezzature:

- un sistema per la misurazione del pH
- un agitatore magnetico con piastra riscaldante
- una cappa d'aspirazione o cappa chimica per la manipolazione di sostanze pericolose o nocive su indicazione del Servizio Aziendale "Prevenzione e Protezione" secondo normativa in vigore
- un Personal Computer con opportuno sistema di scrittura, con un software per la stampa delle etichette adesive e l'eventuale gestione della documentazione in via informatica.



STANDARD TECNICI

Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)

Rev.00 del 09/10/06

Le Farmacie che sono dotate di un Laboratorio galenico dove si preparano preparati iniettabili sterili, devono essere obbligatoriamente dotate dei seguenti apparecchi:

- cappa a flusso laminare unidirezionale
- autoclave a calore umido
- stufa a secco
- infialatrice
- recipiente pressurizzabile in acciaio inox di volume variabile
- sperlitrice manuale o meccanica
- piano di lavoro in acciaio

Ogni apparecchiatura deve avere il manuale d'uso o in alternativa il Farmacista deve descriverne il funzionamento in istruzioni ben visibili e a disposizione degli operatori.

Tutti gli strumenti devono essere sottoposti a manutenzione periodica, concordata con l'Ingegneria Clinica, calibrati periodicamente e verificati sempre prima dell'uso, secondo le indicazioni della procedura di riferimento.

Fonti documentali

Farmacopea Ufficiale ed corrente

Farmacopea Europea ed. corrente

USP (Farmacopea Americana) ed altre farmacopee, ove ritenuto utile

Medicamenta

The Merck Manual

The Martindale ed. corrente

Drug Interactions Stockley's

Handbook on Injectable Drugs edizione corrente

Physicians Desk Reference

Schede tecniche e Schede di sicurezza delle sostanze utilizzate

Strumenti Software: collegamento ad internet per la consultazione di banche dati e siti di società scientifiche

4.5 INDICATORI

Indicatori	Descrizione Indicatore	Metodo di calcolo	Frequenza di raccolta	Frequenza di analisi
Tempestività* di erogazione	Tempo intercorrente tra la richiesta e la consegna	N°medicinali allestiti entro i tempi concordati/ numero totale di medicinali allestiti	Ogni giorno di produzione	Trimestrale
Sterilità del prodotto**	Numero dei lotti non sterili	$\frac{\text{Numero dei lotti non sterili}}{\text{Totale dei lotti controllati}}$	Mensile	Mensile


numero di medicinali allestiti nei tempi concordati*/ numero totale medicinali allestiti

*tempi concordati in base alle procedure elaborate e condivise a livello locale

** si adotta per i prodotti che devono essere sterili

Nel caso di un laboratorio che allestisce preparati galenici non sterili, come indicatore di attività potrebbe essere scelto:

Numero di preparati non conformi/ Numero di preparati allestiti

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

4.6 ALLEGATI

Scheda n.1

Scheda n° 1

SERVIZIO DI FARMACIA OSPEDALIERA DI ----- LABORATORIO PER L'ALLESTIMENTO DI
MEDICINALI STERILI E NON STERILI

DICHIARAZIONE DI "RAGGIUNTA ABILITA' " NELLE TECNICHE PER LA PREPARAZIONE DI MEDICINALI
STERILI

Si attesta che il Farmacista dott. _____ nato a _____ il _____, che
ha avviato la frequenza del servizio il _____, terminando il _____ ha acquisito
le seguenti abilità tecniche, necessarie alla gestione di un laboratorio galenico per l'allestimento di preparati
sterili e non sterili

Capacità organizzative del lavoro e di addestramento del personale subalterno adeguate al compito specifico

Conoscenza di:

Tecniche generali di allestimento;

Specifiche norme della Farmacopea in vigore;

Linee guida farmaceutiche per l'allestimento di medicinali sterili e non;

Modalità di gestione delle aree critiche per la prevenzione della contaminazione

Requisiti e metodi per il monitoraggio ambientale;

Metodiche ed uso dei dispositivi medici nella pratica della miscelazione e del controllo delle infezioni;

Metodi di calcolo delle formulazioni e stabilità dei componenti sterili in seguito a specifiche sequenze di
miscelazione;

Caratteristiche chimiche e cliniche dei prodotti impiegati nell'allestimento dei prodotti finali;

Comuni metodi informatici usati nel calcolo e nell'archiviazione della documentazione di produzione;

Nozioni sulle caratteristiche delle apparecchiature usate nel laboratorio;

Metodiche per la raccolta della documentazione di prodotto ;

Procedure per gli specifici controlli di qualità.

Il Farmacista responsabile del laboratorio galenico di allestimento di preparati sterili e non sterili presso cui
l'addestramento è stato eseguito

Dott. _____ firma _____ data _____

**STANDARD TECNICI****Galenica magistrale e officinale
(sterile e non sterile)**

Rev.00 del 09/10/06

Scheda n.2

SERVIZIO DI FARMACIA OSPEDALIERA DI ----- LABORATORIO
PER L'ALLESTIMENTO DI MEDICINALI STERILI E NON STERILIDICHIARAZIONE DI "ABILITA' OPERATIVA " NELLE TECNICHE PER LA PREPARAZIONE DI MEDICINALI
STERILI E NON STERILI

Si attesta che il sig. _____ qualifica professionale _____ nato a _____ il _____, presente nel servizio dal _____, ha acquisito/confermato le seguenti abilità tecniche, necessarie ad operare presso un laboratorio per nei l'allestimento di medicinali sterili e non sterili:

- capacità organizzative personali e di collaborazione nella esecuzione di specifiche attività tecniche
- Tecniche generali di preparazione, con conoscenza:
- delle norme pertinenti la propria attività,
- delle linee guida farmaceutiche
- Fattori di contaminazione nelle aree critiche
- Requisiti e metodiche per il monitoraggio ambientale
- Metodiche ed uso dei dispositivi medici nella pratica della miscelazione e del controllo delle infezioni
- Metodi di calcolo dei componenti e stabilità ed incompatibilità degli stessi
- Caratteristiche chimiche dei prodotti impiegati nell'allestimento
- Conoscenza dei più comuni metodi informatici usati nel laboratorio
- Nozioni sulle caratteristiche delle apparecchiature in uso nel laboratorio
- Metodi di raccolta della documentazione relativa ai preparati
- Procedure per gli specifici controlli di qualità
-
-

Le verifiche sono state eseguite per

- Osservazione diretta del lavoro
- Esecuzione di test verbali e/o scritti
- Esecuzione di test di manipolazione per il controllo dell'asepsi

Il Farmacista responsabile del Laboratorio Galenico di allestimento di medicinali sterili e non sterili presso cui l'addestramento è stato eseguito

Dott. _____ firma _____ data _____

	STANDARD TECNICI	Rev.00 del 09/10/06
	Galenica magistrale e officinale (sterile e non sterile)	

Scheda n.3

SERVIZIO DI FARMACIA OSPEDALIERA DI -----LABORATORIO PER L'ALLESTIMENTO DI
MEDICINALI STERILI E NON STERILI

DICHIARAZIONE DI "ABILITA' OPERATIVA " NELLE TECNICHE DI COLLABORAZIONE PER LA
PREPARAZIONE DI MEDICINALI STERILI E NON STERILI

Si attesta che il sig. _____ qualifica professionale _____ nato a
_____ il _____, presente nel servizio dal _____, ha acquisito/confermato le
seguenti abilità tecniche, necessarie ad operare presso un laboratorio per l'allestimento di preparati sterili e
non sterili:

- capacità organizzative personali e di collaborazione nell'esecuzione delle specifiche attività tecniche
- Fattori di contaminazione nelle aree critiche e metodiche di pulizia, sanificazione e disinfezione
- Conoscenza delle procedure operative di competenza
- Conoscenza dei più comuni prodotti usati nell'allestimento dei medicinali sterili e non sterili e relativa gestione di magazzino
- Conoscenza dei metodi di smaltimento dei rifiuti prodotti dal laboratorio galenico e utilizzo delle schede di sicurezza
-
-

Le verifiche sono state eseguite per

- Osservazione diretta del lavoro
- Esecuzione di test verbali e/o scritti
- Esecuzione positiva di test per il controllo dell'asepsi dell'ambiente

Il Farmacista responsabile del Laboratorio di allestimento di medicinali sterili e non sterili presso cui
l'addestramento è stato eseguito

Dott. _____ firma _____ data _____