

# LA GALENICA CONTINUA ONLINE

I controlli di qualità dei preparati sterili

Dott. Riccardo Provasi

17/09/20



SOCIETÀ  
ITALIANA  
FARMACISTI  
PREPARATORI



# QUALITÀ

## INDUSTRIA ALIMENTARE

## INDUSTRIA SANITARIA

PRODURRE ALIMENTI  
CHE PIACCIANO AI  
CONSUMATORI

PRODURRE TERAPIE  
CHE CURINO I

PRODURRE ALI  
SANI, CERTIFI  
CON  
PROVENIENZA,  
LAVORAZIONE,

RE TERAPIE  
E,  
TE, SENZA  
RALI...

### EFFICACIA VS EFFICIENZA



ARRIVO DA A. A B.  
NON IMPORTA COME,  
BASTA ARRIVARCI!



ARRIVO DA A. A B.  
CON UN MOVIMENTO  
BELLO, FLUIDO, SICURO  
ELEGANTE!

ITALIANA  
FARMACISTI  
PREPARATORI



# COME SI OTTIENE IL RISULTATO

RESPONSABILITA'

PERSONALE

PIANIFICAZIONE

1. Locali idonei e aree dedicate;
2. Apparecchiature convalidate e determinati contenitori;
3. Personale addestrato;
4. Materie prime di qualità;
5. Monitoraggio continuo delle fasi produttive;
6. Documentazione per la tracciabilità dei lotti e sub lotti;

SAQ

DOCUMENTAZIONE



# PREPARATI STERILI...

Ad esempio: tutti quei farmaci a somministrazione parenterale:

- Intravenosa → Antibiotici, Soluzione per NPT, ecc..
- Sottocutanea → Azacitidina
- Intradermica
- Intramuscolare → Metotrexato
- Intraarticolare
- Intratecale → Citarabina
- Intravitreale → Bevacizumab
- Ecc..



# LA STERILITÀ

~~STERILIZZAZIONE  
FINALE~~

TECNICA  
ASETTICA

- Viene definito **asettico**, un processo che coinvolge manipolazioni che (in condizioni disegnate e appositamente controllate) prevengono l'ingresso di microrganismi in un prodotto.
- Si impiega per tutti quei prodotti che non possono subire un processo di sterelizzazione finale.
- Ha lo scopo di mantenere la sterilità di un prodotto realizzato a partire da diversi componenti, ciascuno dei quali è stato sterilizzato con uno dei metodi classici di sterelizzazione finale (fisici, chimici, meccanici).



# LA STERILITÀ

## STERILIZZAZIONE FINALE

Dalle NBP, pag. 1424:

**11.1.5. Per le soluzioni 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 valutare inoltre l'assenza di interferenze (assorbimento) con il sistema di filtrazione.**

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



# LA STERILITÀ

## ESEMPIO DI COMPATIBILITÀ FILTRO

Posta in arrivo

martedì 19 settembre

Gentile Dr. Provasi,

perdoni il ritardo ma abbiamo dovuto inoltrare la Sua richiesta alla divisione di qualità che ci ha comunicato che i filtri da Lei indicati possono essere utilizzati per l'infusione di Tepadina.

Cordiali Saluti,



SOCIETÀ  
ITALIANA  
FARMACISTI  
PREPARATORI



# LA STERILITÀ

## ESEMPIO DI COMPATIBILITÀ FILTRO



BLINCYTO soluzione per infusione deve essere somministrato utilizzando un catetere endovenoso con filtro in linea da 0,2 micrometri sterile, non pirogeno e a basso legame proteico.

Gentile dr Provasi,  
i filtri utilizzati nei trials clinici con Blinatumomab sono stati:

Polietilene - Applica [redacted]  
PVC (non DEHP) - C [redacted]  
PVC (non DEHP) - S [redacted] D.

Dear Dott. Riccardo Provasi,

Thank you for your E-Mail.

The composition material of the filter is as follows:

Filter 0.2 µm	-
Body	polypropylene
Membrane	polyethersulfone
Vent	PSTE

I hope the information will be useful. For further questions concerning the clinical trials of Blincyto® please contact the responsible clinical site.

Kind regards





# QUALI CONTROLLI ?

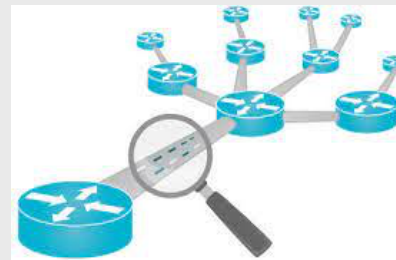
**AMBIENTALI**



**SU PRODOTTO  
FINITO**



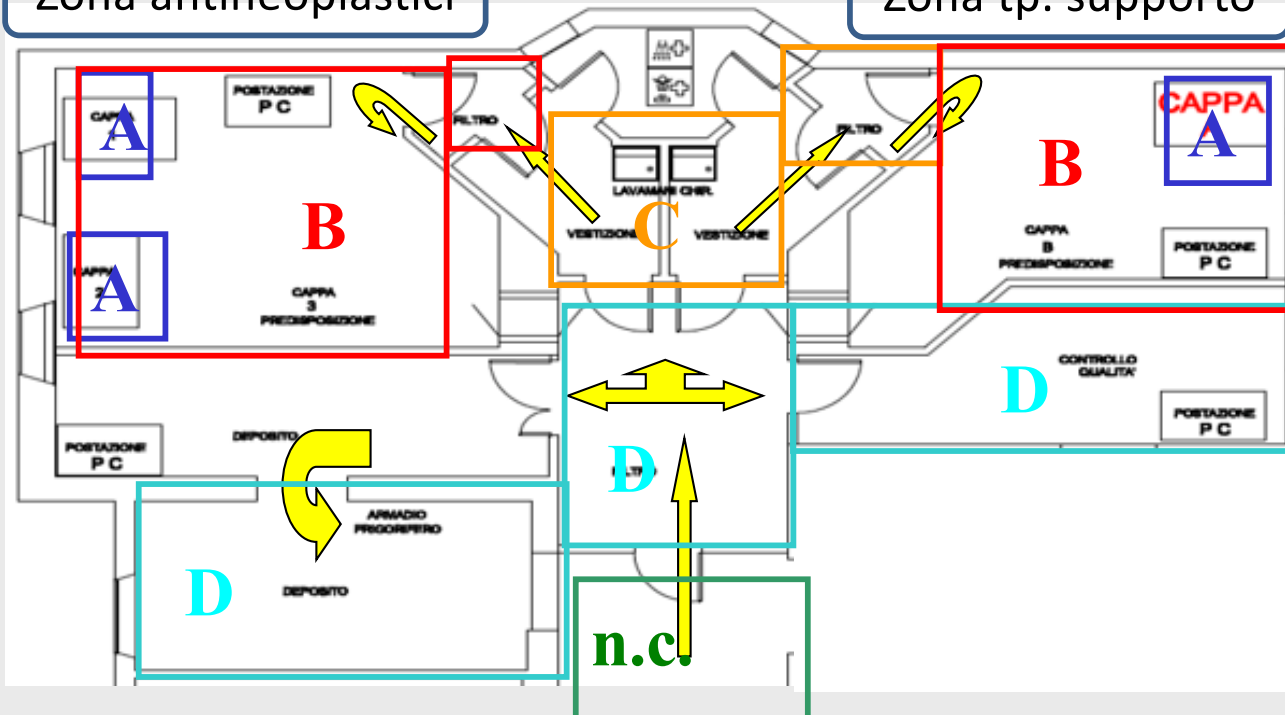
**DI PROCESSO**



# AMBIENTALI

Zona antineoplastici

Zona tp. supporto



Dalle NBP, pag. 1423:  
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.

Dalle NBP, pag. 1423:

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.

Concentrazioni massime di particolato aeroportato secondo Annex 1 - EU GMP 2003

Grade	At rest (b)		In operation (b)	
	Maximum permitted number of particles/m <sup>3</sup> equal to or above (a)			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm (d)	5 µm
A	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)
B (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D (c)	3 500 000	20 000	Not defined (f)	Not defined (f)



# SU PRODOTTO FINITO

Dalle NBP, pag. 1423:

*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.*



## DIPENDE DAL PRODOTTO

Per i colliri ad esempio: .... (sterili perché spesso su occhi patologici che possono ridurre o annullare i meccanismi di difesa) → saggi FU (di massa, contenuto, sterilità, volume rilasciabile, stabilità o conservazione), diametro (sospensioni), Isotonia (Fondamentale se intraoculare).

Per sacche EV: (sterilità e apirogeneità, sperlatura per diametro > 50mcm).



# VANCOMICINA COLLIRIO

Acta Ophthalmol. 2009 Aug;87(5):555-8. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01306.x. Epub 2008 Aug 12.

## Stability and antibacterial potency of ceftazidime and vancomycin eyedrops reconstituted in BSS against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*

Vasileios Karampatakis<sup>1</sup>, Thecharis Papanikolaou, Michael Giannousis, Antonis Goulas, Kalopi Mandraveli, Maria Klimpasari, Stella Alexiou-Daniel, Vassiliki Mirtsou-Fidani

Affiliations + expand

PMID: 18700884 DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01306.x

Free article

### Abstract

**Purpose:** We aimed to study the stability and the in vitro antibacterial potency of ceftazidime and vancomycin eyedrops against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*, respectively, under different storage temperatures and light conditions.

**Methods:** Solutions of ceftazidime 50 mg/ml and vancomycin 50 mg/ml were prepared by reconstituting with balanced salt solution (BSS) and stored at 4 degrees C and at 24 degrees C with and without exposure to light. The minimum bactericidal concentrations against *P. aeruginosa* and *S. aureus* were measured to evaluate the antimicrobial potency over a 4-week period. Changes in the pH values and physical characteristics of the solutions were recorded over the same period of time.

**Results:** The antibacterial potency of ceftazidime decreased significantly from days 3 and 7 onwards at storage temperatures of 24 degrees C and 4 degrees C, respectively, but was not affected by light exposure. The pH value progressed from acidic to alkaline, peaking at day 3, in all solutions. The antibacterial potency of vancomycin remained stable during the 4-week period, but its pH showed a slight progression from acidic to less acidic, in all solutions.

**Conclusions:** Ceftazidime eyedrops in BSS appear to remain effective against *P. aeruginosa* for > or = 7 days when stored at 4 degrees C, but were less effective when stored at 24 degrees C. Loss of antibacterial potency coincides with the appearance of visual and olfactory signs of degradation. The

tolerance. By contrast, vancomycin eyedrops in BSS can be safely used for > or = 4 weeks, stored at either 4 degrees C or 24 degrees C.

# STABILITÀ



Optica Fisiopatologica

185

### PREPARATI GALENICI ANTIBIOTICI OPTALMICI: STUDIO DI STABILITÀ CHIMICO FISICA E MICROBIOLOGICA COLLIRIO DI VANCOMICINA FORTIFICATA

Chiara DEL NOCE<sup>1</sup>, Antonella PITTALUGA<sup>1</sup>, Marina PAPADIA<sup>1</sup>, Giorgia LAGOSTENA<sup>1</sup>, Carlo Enrico TRATERSO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Oculistica, Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica (DINO), Università degli Studi di Genova

<sup>2</sup>Settore di Galenica Clinica della U.O.C. Farmacia Interna dell'IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST, Genova

**Purpose:** Recently the University Eye Clinic of Genoa implemented the distribution of fortified antibiotic eye drops. The Hospital Pharmacy Unit (HPU) ensures, to now, according to the Good Manufacturing Practices (GMP), a validity period of the preparation of one week at a temperature of 2-8 °C. Through the collaboration with the Laboratory of Toxicology of the Hospital San Martino, the HPU with the Clinic of Ophthalmology brought on a study on the chemical and physical stability of that eye drops with the aim of ensuring a continuity in home care for the patient with a stable and effective over-time product, optimizing the preparation of eye drops to extend their period of validity.

**Basic procedures:** It was evaluated the physical, chemical and microbiological stability of 3% Vancomycin fortified eye drops. Each preparation was divided in two glass bottles and stored in the dark at two different temperatures: 5 °C and -4 °C. On days 0, 3, 7, 14, 21 were measured pH and bacterial concentration of the solutions. The last one was measured using two blood culture media with BD BACTEC solutions adding 5 ml of 3% Vancomycin. The BACTEC

vials contain a chromogenic substrate (which can be colored and emit fluorescence) that is activated in the presence of carbon dioxide, main catabolites of bacterial metabolism. For analytical determinations we used the High Performance Liquid Chromatography with the following conditions: Column: CIS 100 X 4,6 mm, 5 µm; Flow rate: 1.2 ml / min; Mobile phase: 0.03 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> / acetonitrile (90:10 v / v); Wavelength: 255 nm; Injection volume: 20 µl.

**Results:** The samples demonstrated a low degradation rate in the two different storage conditions (refrigerator-freezer). If we consider 100 the concentration value at 0 days, the percentage changes through the observations falling within 90% and 105%, range established by FUXXI.

**Conclusions:** Solutions of 3% vancomycin were found to be stable over time without significant changes in pH and bacterial concentration.

fortified eye drops solutions of 3% Vancomycin are stable for at least 21 days at the temperature of 2-8 °C and -4 °C. Through the realization of this study can be ensure a continuity of care to the patient.

Offina folepat 2002, XVIII, 181-192

INTRODUZIONE E OBIETTIVO

si intendono ricavati galenici

SETTORE (CORRESPONDENTE) Marina Papadia, Clinica Oculistica, Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia.

# VANCOMICINA COLLIRIO



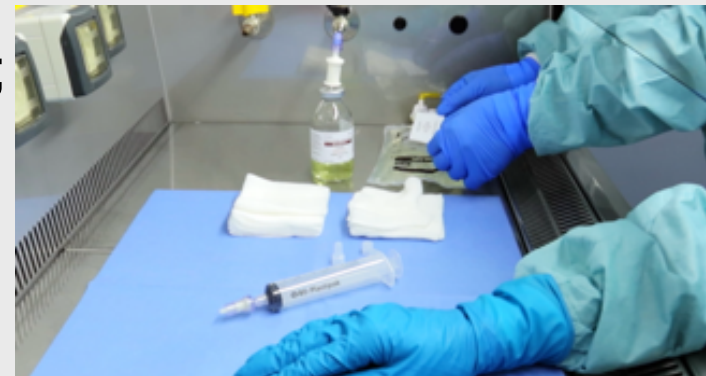
- Verifica del pH.
- Processo Asettico convalidato (Media Fill Test + Controlli Ambientali).
- Saggio di sterilità su prodotto campione.



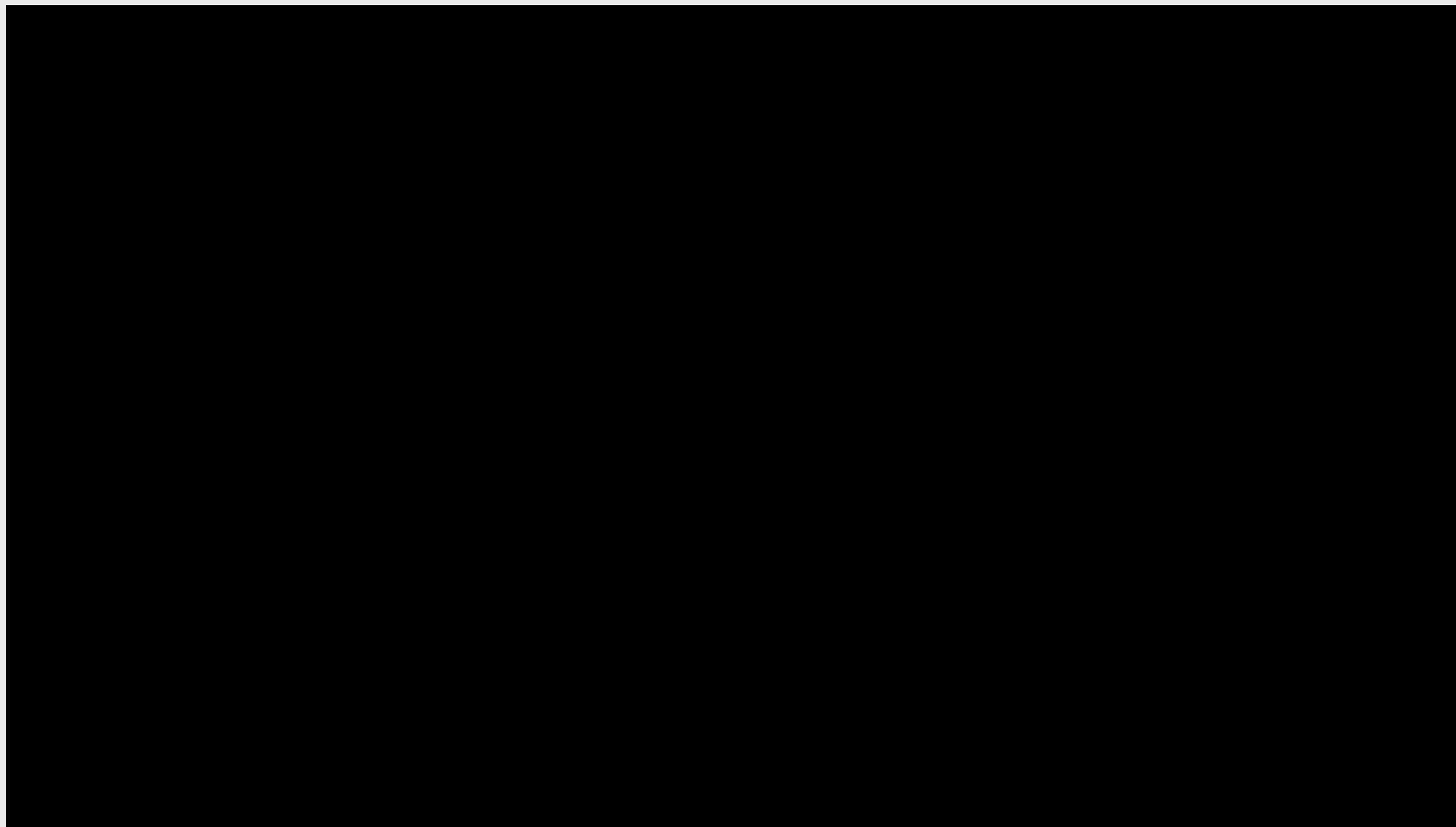
# PREPARAZIONE ANTINEOPLASTICA



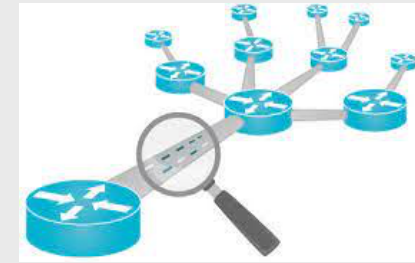
- Verifica della prescrizione;
- Controllo volumetrico (in doppio);
- Controllo gravimetrico (+/- 5%);
- Controllo del residuo (in triplo);
- Processo Asettico convalidato (Media Fill Test + Controlli Ambientali).
- Saggio di sterilità e delle endotossine su prodotto campione.



# STABILITÀ DEI MAbs



# DI PROCESSO



Dalle NBP, pag. 1423:

*Data la criticità delle operazioni di ripartizione aseptica, 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 aseptica 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.*

MEDIA FILL-TEST

Convalida del processo produttivo nominale PER OPERATORE.

Viene impiegato un kit sulla base delle procedure operative







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

#### *Dimensione campionaria e frequenza del test*

Il numero di unità prodotte durante il test (campioni di terreno di coltura liquido) deve essere pari al numero di preparazioni allestite durante un turno di lavoro (definito come lotto), al fine di simulare le condizioni di affaticamento dell'operatore e di riprodurre il numero massimo di manipolazioni preventivabili. Per questo motivo i test dovrebbero essere studiati al fine di valutare il processo di manipolazione sia in termini di operazioni eseguite, che in termini di durata e numerosità degli allestimenti (*run size*). Salvo importanti modifiche dei processi, cambi di linea o di prodotto, che potrebbero introdurre un rischio di contaminazione non precedentemente valutato e per i quali è richiesta una qualifica straordinaria, la riqualifica deve avvenire entro un anno (FU) dalla prima. La riqualifica consta di una simulazione Media-Fill che deve essere rappresentativa di tutte le operazioni eseguite durante la preparazione.

#### *Convalida del personale*

La formazione del personale riveste un ruolo cruciale nel mantenimento dell'asepsi durante la manipolazione, pertanto il processo di formazione deve essere verificato attraverso la validazione iniziale di ogni operatore coinvolto. Il test deve essere ripetuto in triplicato per ogni processo che si intende simulare (3 volte per ogni *run size*), a intervalli di tempo definiti e dopo ogni modifica significativa nel sistema di produzione asettica.

Tutti gli operatori devono sottoporsi all'esecuzione di un Media-fill di prima qualifica (3 *run size*) dopo la prima formazione e prima di poter eseguire preparazioni destinate all'uso clinico.

Tutti gli operatori che hanno eseguito la prima qualifica devono poi eseguire, almeno annualmente, una riqualifica (un *run size*) per poter mantenere l'abilitazione alla mansione.



STANDARD TECNICI  
DI GALENICA ONCOLOGICA



# L'ESEMPIO DI ASUGI

- Normalmente 1 tecnico UFA fa 30 preparazioni (Run Size)
- Il suo triplicato sono 90 preparazioni
- 60 preparazioni reali miste a 10x3 campioni microbiologici di Media Fill (Sacca + Siringa IVT + Elastomero) ad inizio attività, fine attività + fine attività dopo una pausa
- 30 Media Fill x 6 tecnici / infermieri UFA = 180 campioni
- 30 Media Fill + 60 preparazioni reali (fatte nel medesimo giorno) per tecnico/infermiere = 90

**TUTTO NEGATIVO**



# L'IMPORTANZA DELLA CONVALIDA



## Sanità24

Home Analisi Sanità risponde Scadenze fiscali Sa

7 NOV 2018

SEGNALIBRO ☆  
FACEBOOK f  
TWITTER t

DAL GOVERNO

### Legge Gelli, ecc scientifiche acc

di B. Gob.

PDF L'elenco delle 293 società scientifiche

PDF La legge 8 marzo 2017 o "legge Gelli

#### ELENCO DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE E ASSOCIAZIONI TECNICO-SCIENTIFICHE DELLE PROFESSIONI SANITARIE AI SENSI DEL DM 2 AGOSTO 2017\*

Società Scientifiche e Associazioni Tecnico-Scientifiche delle Professioni Sanitarie
SIECVI - SOCIETA' ITALIANA ECOCARDIOGRAFIA E CARDIOVASCULAR IMAGING
SIED - SOCIETA' ITALIANA ENDOSCOPIA DIGESTIVA
SIEDP - SOCIETA' ITALIANA DI ENDOCRINOLOGIA E DIABETOLOGIA PEDIATRICA
SIEF - SOCIETA' ITALIANA DI ECOPATOLOGIA DELLA FAUNA
SIEOG - SOCIETA' ITALIANA DI ECOGRAFIA OSTETRICA E GINECOLOGICA E METODOLOGIE BIOFISICHE CORRELATE
SIEP - SOCIETA' ITALIANA EPIDEMIOLOGIA PSICHIATRICA
SIES - SOCIETA' ITALIANA DI MEDICINA E CHIRURGIA ESTETICA
SIES - SOCIETA' ITALIANA EMATOLOGIA SPERIMENTALE
SIF - SOCIETA' ITALIANA DI FLEBOLOGIA
SIF - SOCIETA' ITALIANA FARMACOLOGIA
SIFAC - SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA CLINICA
SIFACT - SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA CLINICA E TERAPIA
SIFAP - SOCIETA' ITALIANA FARMACISTI PREPARATORI
SIFC - SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO DELLA FIBROSI CISTICA
SIFEL - SOCIETA' ITALIANA DI FONIATRIA E LOGOPEDIA
SIFL - SOCIETA' ITALIANA FLEBOLINFOLOGIA
SIFO - SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
SIFOP - SOCIETA' ITALIANA DI FORMAZIONE PERMANENTE PER LA MEDICINA SPECIALISTICA AMBULATORIALE E LE ALTRE PROFESSIONI SANITARIE AFFERENTI ALLE STRUTTURE PUBBLICHE E PRIVATE ITALIANA
SIGENP - SOCIETA' ITALIANA DI GASTROENTEROLOGIA EPATOLOGIA E NUTRIZIONE PEDIATRICA
SIGG - SOCIETA' ITALIANA DI GERONTOLOGIA E GERIATRIA
SIGLA - SOCIETA' ITALIANA GLAUCOMA
SIGOT - SOCIETA' ITALIANA DI GERIATRIA OSPEDALE E TERRITORIO
SIGU - SOCIETA' ITALIANA DI GENETICA UMANA
SIL - SOCIETA' ITALIANA DELL'IPERTENSIONE ARTERIALE LEGA ITALIANA CONTRO L'IPERTENSIONE



**VI RINGRAZIO**

