



Standard di qualità in area galenica tradizionale e clinica



Davide Zenoni
ASST Nord Milano



Milano,
15 ottobre 2019

LE PREPARAZIONI IN FARMACIA

- MEDICINALI magistrali e officinali
- PREPARAZIONE a base di erbe
- COSMETICI
- DM

LA PREPARAZIONE GALENICA

- PARTE INTEGRANTE DELLA PRATICA IN FARMACIA
- E' ESSENZIALE PER GARANTIRE L'ASSISTENZA FARMACEUTICA

DEFINIZIONE PREPARATO GALENICO

- D.Lgs n° 219/06 ...PREPARATO MAGISTRALE: medicinale preparato in farmacia in base ad una **prescrizione medica** destinata ad un **determinato paziente**
- NBP (FU XII ed.) ...PREPARATO O FORMULA MAGISTRALE: medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente. Sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali tutte le miscele, diluizioni ripartizioni eseguite **per singolo paziente su indicazione medica.**



La personalizzazione della terapia inizia nel momento della prescrizione

A.C. Walch^{a,*}, E. Henin^{a,b}, J. Berthiller^a, X. Dode^c, B. Abel^a, B. Kassai^{a,b}, A. Lajoinie^{a,b}, EREMI Group^a

[Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences](#) [Open Access](#)

Volume 17, Issue 2, 1 May 2014, Pages 207-219

Crushed tablets: Does the administration of food vehicles and thickened fluids to aid medication swallowing alter drug release? (Article)

Manrique, Y.J.^a, Lee, D.J.^a, Islam, F.^a, Nissen, L.M.^{a,b}, Cichero, J.A.Y.^a, Stokes, J.R.^c, Steadman, K.J.^a  

[Int J Nurs Pract](#), 2016 Aug;22(4):384-90. doi: 10.1111/ijn.12446. Epub 2016 Jun 11.

Crushing oral solid drugs: Assessment of nursing practices in health-care facilities in Auvergne France.

[Clauson H¹](#), [Rull F¹](#), [Thibault M¹](#), [Ordekyan A²](#), [Tavernier J¹](#).

[Int J Nurs Pract](#), 2010 Feb;16(1):81-5. doi: 10.1111/j.1440-172X.2009.01814.x.

What is the matter with crushing pills and opening capsules?

[Kirkevoid O¹](#), [Engedal K](#).

FORNTE DI LEGITTIMAZIONE

- PREPARATO MAGISTRALE:
 - Ricetta medica
- PREPARATO OFFICINALE :
 - Monografia in FUI
 - Monografia in PH EU
 - Monografia altre farmacopee di altri paesi dell'UE

RAZIONALE DELLA PREPARAZIONE MAGISTRALE

-
- • MEDICINALI ORFANI
- • PRODOTTI INSTABILI
- • MEDICINALI IN VIA DI REGISTRAZIONE
- • DOSAGGI NON PRESENTI IN MEDICINALI DI ORIGINE INDUSTRIALE
- • ASSOCIAZIONE DI PRINCIPI ATTIVI
- • FORMULAZIONI E/O ECCIPIENTI DIVERSI DA QUELLI PRESENTI SUL MERCATO (es. per motivi di intolleranze, allergie, religione)
- • PLACEBO

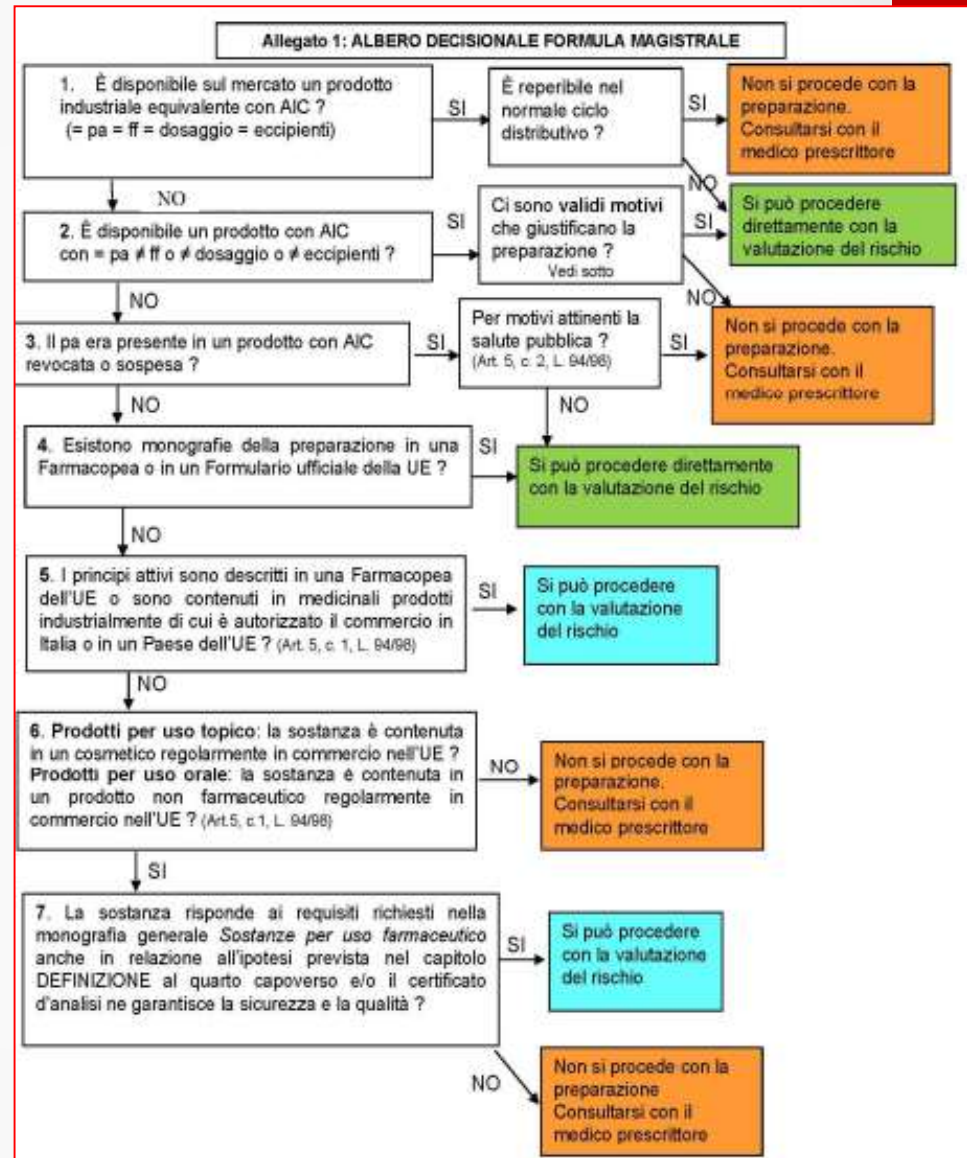
E' INDISPENSABILE LA COMPETENZA ADEGUATA

- DEL MEDICO PRESCRITTORE
- DEL FARMACISTA PREPARATORE
- NECESSITA' DI GARANTIRE QUALITA' - EFFICACIA - SICUREZZA

Risoluzione CM/ResAp (2011)1 adottata dal Consiglio dei Ministri del Consiglio d'Europa

- • Tutti i medicinali allestiti in farmacia dovrebbero essere preparati impiegando un **appropriato sistema di assicurazione della qualità**.
- • Prima della preparazione dovrebbe essere sempre fatta una **valutazione del rischio** al fine di stabilire il livello del sistema di qualità da applicare.

Position paper



COSA SUCCEDE A CASA?



Precision?!



Dissolution?!



Right dose?!



What is this?

GALENICA STERILE



DOCUMENTO PER IL FRAZIONAMENTO DEL BEVACIZUMAB

- Per quanto riguarda le procedure di allestimento si fa riferimento alle singole procedure aziendali di ogni Farmacia nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Italiana XII ed. per i prodotti sterili ed, in accordo con gli adempimenti della specifica legislazione (FUI XII ed., D.Lgs 81/2008).

Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia

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 I, *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,

Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia

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

Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia

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.

La Farmacopea (FUI) dispone che le preparazioni magistrali sterili riconducibili ad operazioni di miscelazione, diluizione e ricostituzione debbano essere effettuate in un'area classificata di grado **A (ISO 4,8)**

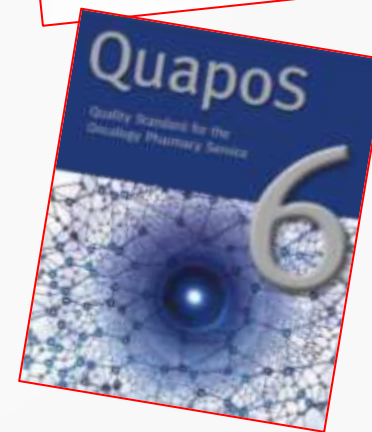
Area di preparazione	Background
Preparazione in isolatore e nessuna operazione a rischio microbiologico al di fuori dell'isolatore	Classe D
Preparazione in cappa a flusso laminare verticale e rischio microbiologico basso/medio	Classe C
Preparazione in cappa a flusso laminare verticale e rischio microbiologico alto	Classe B

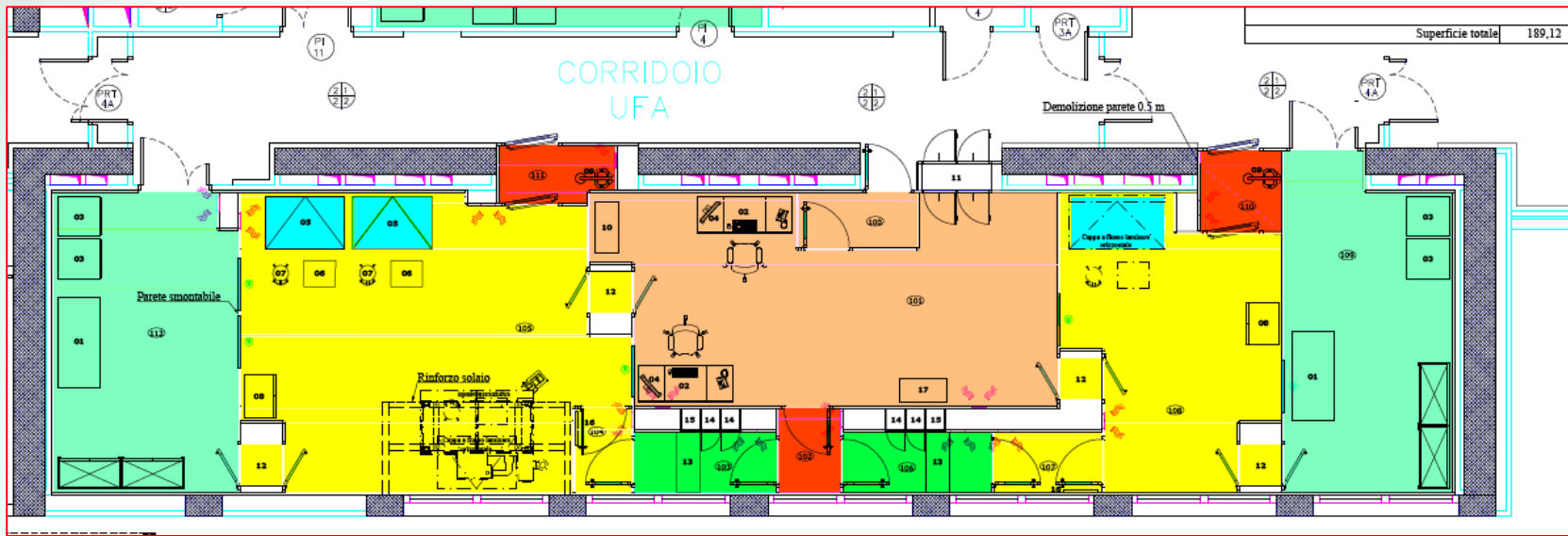
Riferimenti, norme nazionali ed Internazionali

- USP 797 (draft 2016)
- USP 800 (draft 2016)
- EC-GMP (annex 1) (in attesa del nuovo draft)
- ISOPP Standard of Practice Safe handling of Cytotoxics 2006 (in revisione)
- PIC/S guidelines PE 010-04 (2014)
- QUAPOS5 -6
- ESOP
- ICH Harmonised Tripartite Guideline “Quality Risk Management” Q9
- NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings 2004
- Standard SIFO di Galenica Oncologica Sterile 2016
- ISO 14644-(1-2-3-7-8)

Standard SIFO 2016

- Validazione della prescrizione
- Inserimento delle caratteristiche dei software,
- Automazione
- Definizione della classe di contaminazione del background e dei requisiti dei locali
- Definizione e descrizione di media fill
- Convalide e controlli ambientali e di prodotto
- Un annex dedicato a dispositivi e DPI
- Indicazioni per il trasporto delle terapie (aree vaste)





Rappresentazione schematica

Applicazione delle disposizioni GMP dell'Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products)

Colore	Contaminazione Controllata	Ambiente	Ricambi orari [Vol/h]	Regime di pressione [Pa]	Regime di emergenza [Pa]
Purple	Area Non Classificata	Area Protetta - Filtro - Galenica non Sterile Sconfezionamento - Magazzini - Uffici - WC	>5	0	0
			8		
Red	Grade D	Airlock con doccia lavaocchi	40	-10	-10
		SAS 1 - Ingresso Personale	40	10	10
		Locale decontaminazione con doccia lavaocchi	20	30	-5
Green	Grade C	Laboratorio MOGM	25	-30	-30
		SAS materiali MOGM	40	-10	-10
		SAS 2 - Ingresso personale / Vestizione	40	20	20
Yellow	Grade B	SAS 3 - Ingresso personale / Decontaminazione	40	30	30
		SAS materiali / Passaprodotti		30	30
		Laboratorio UFA Sperimentale		20	20
		Laboratorio Chemo		20	-15
Cyan	Grade A	Cappe a flusso laminare Verticale/Orizzontale	-	-	-

Per poter dispensare preparati sterili senza effettuare un saggio di sterilità

1. Disporre di locali classificati
2. Effettuare un protocollo di Media Fill completo a cadenza almeno annuale
3. Effettuare controlli ambientali
4. Effettuare controlli microbiologici (saggio di sterilità e LAL test) su prodotto finito a campione

Controlli e monitoraggio

- Controlli a cadenza programmata necessari al mantenimento della classificazione dei locali
- Controlli a cadenza programmata necessari a garantire il monitoraggio della sicurezza dei preparati
- Controlli a cadenza programmata necessari a garantire la sicurezza dei lavoratori.

GRAZIE A TUTTI

- *Solo quando gli uomini lavorano insieme, di concerto, si realizza la vera guarigione.*
 - *David Hume*