© Dr. Paolo Bongiorno

Indice generale

INTRODUZIONE ALLE NORME DI BUONA PREPARAZIONE E ALL'IMPLEMENTAZIONE DI UN SISTEMA DI QUALITA' IN FARMACIA....2
CAMPO DI APPLICAZIONE....2
PRINCIPI GENERALI....3
GESTIONE DELLA QUALITÁ IN FARMACIA....3
STRUMENTI DEL SISTEMA SAQ....4
RESPONSABILITÀ....4
FARMACISTA RESPONSABILE DEL LABORATORIO....4
PIANIFICAZIONE....4
DOCUMENTAZIONE DELLE ATTIVITÀ....5
COME SCRIVERE UNA PROCEDURA....5
N.B.P. FARMACOPEA XI (ora XII)....9
PERSONALE....9
LABORATORIO....9
DOCUMENTAZIONE IN FARMACIA....10
SCHEDA DI PREPARAZIONE DEGLI OFFICINALI....12
SCHEDA DI PREPARAZIONE DEGLI OFFICINALI ALLESTITI IN MULTIPLI....13
MATERIE PRIME....14
CONTROLLI ALL'ARRIVO....15
DATA LIMITE MATERIE PRIME E RITITOLAZIONE....16
OPERAZIONI DI PREPARAZIONE....16
CONTROLLO DI QUALITA' DEL PREPARATO....17
....17
ETICHETTATURA....19
STABILITA' DEL PREPARATO....19
ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI....20
CONTRATTI ESTERNI....24
CONTRATTI ESTERNI....24
NORME DI BUONA PREPARAZIONE SEMPLIFICATE....24
FATTORI E NORME CHE INTERESSANO EFFICACIA, QUALITÀ E SICUREZZA DI UNA PREPARAZIONE....27
LOCALI, AMBIENTE DI LAVORO E PULIZIE....27

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

AREA DESTINATA AL LABORATORIO....28
APPARECCHI E UTENSILI....29
CONTENITORI....31
MATERIE PRIME....31
MATERIE PRIME (Art. 7)....31
SCHEDA DELLE MATERIE PRIME....33
OPERAZIONI DI PREPARAZIONE....35
Superamento Delle Dosi Massime....36
fonti di legittimazione e documentazione....37
DOCUMENTAZIONE DELLA PREPARAZIONE (art. 9)....38
FOGLI DI PREPARAZIONE DEI PREPARATI MAGISTRALI....38
FOGLI DI LAVORAZIONE DEI PREPARATI OFFICINALI....39
CONTROLLO E STABILITA' DELLA PREPARAZIONE....42
UNIFORMITA' DI MASSA APPLICATA ALLE PREPARAZIONI OFFICINALI....42
UNIFORMITA' DI MASSA APPLICATA ALLE PREPARAZIONI MAGISTRALI....44
ACCETTABILITÀ....44
STABILITÀ DELLA PREPARAZIONE....45
ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI....46
ETICHETTATURA....49
CONSERVAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE....51
DECRETO MINISTERIALE 24 OTTOBRE 2006....52
PRODOTTI ERBORISTICI SALUTARI....53
FOGLIO DI LAVORAZIONE DEI PREPATATI ERBORISTICI....55
PERSONALE....55
CONTRATTI ESTERNI....55

INTRODUZIONE ALLE NORME DI BUONA PREPARAZIONE E ALL'IMPLEMENTAZIONE DI UN SISTEMA DI QUALITA' IN FARMACIA

Nell' allestimento delle preparazioni magistrali e officinali, il farmacista deve osservare le seguenti disposizioni:

- Norme di buona preparazione dei medicinali (**NBP**) contenute nella farmacopea ufficiale come vedremo scegliendo fra quelle semplificate o integrali.
- Implementazione di un **sistema di gestione di qualità** attraverso l'uso delle **procedure di allestimento convalidate dalla FOFI (NBP Integrali).**

CAMPO DI APPLICAZIONE

D.M 18/11/2003 - Procedure Semplificate
Decreto 22/06/2005 – Procedure di allestimento dei preparati Magistrali e Officinali :

Le norme che descriveremo si applicano alle preparazioni magistrali o officinali non sterili e alle preparazioni officinali su scala ridotta ad eccezione delle preparazioni come ad esempio preparati tossici, antitumorali e ai radiofarmaci che devono essere manipolate in apposite cappe biologiche alle quali si applicano le N.B.P. dei radiofarmaci.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Devono osservarle le farmacie private aperte al pubblico ed ospedaliere che eseguono tali preparazioni.

Si è voluto dunque opportunamente creare una delimitazione fra le preparazioni sterili, antitumorali, e di radiofarmaci, alle quali si applicano le N.B.P. dei radiofarmaci e le preparazioni non sterili allestite in farmacia.

In un primo momento, in seguito al DM 18/11/2003, tutte le farmacie dovevano seguire le "Procedure Semplificate", con il nuovo DM del 22/06/2005 invece è stata giustamente data la possibilità al farmacista di scegliere se applicare le procedure semplificate oppure le NBP della Farmacopea XI riprese integralmente nella XII edizione.

Scopo del decreto è così quello di dare la possibilità di discostarsi dal rigido sistema delle NBP, nel caso di preparazioni che comunemente vengono allestite in farmacia, ma anche di fissare le linee guida in grado di assicurare la qualità e la sicurezza della preparazione e nel contempo di garantire l'uniforme applicazione su tutto il territorio nazionale.

Ricordiamo che il DM 17/5/18 contiene aggiornamenti e revisioni di alcuni testi e tabelle della FU XII. di interesse per il laboratorio:

- L'alcolometro centesimale non è più obbligatorio.
- È possibile eseguire una preparazione officinale e venderla senza ricetta anche in deroga alla tab. 4 se esiste in commercio un SOP o un OTC con lo stesso principio attivo. I dosaggi devono essere uguali o inferiori. Sono escluse le sostanze dopanti (es: no nafazolina spray, no ibuprofene cps, no creme al cortisone).
- Tutti i preparati off-label richiedono ora RNR.

PRINCIPI GENERALI

La buna pratica di preparazione si basa sui seguenti principi:

- Adeguatezza delle risorse strutturali,umane, organizzative e gestionali commisurate al carico lavorativo della farmacia
- Identificazione delle responsabilità
- Qualità delle materie prime
- Controllo e tracciabilità di tutte le fasi di lavoro
- Manutenzione calibrazione e aggiornamento della strumentazione
- Aggiornamento continuo e specifico del personale

GESTIONE DELLA QUALITÁ IN FARMACIA

L'organizzazione di un sistema efficiente di gestione della qualità realizzato attraverso il controllo continuo delle operazioni e la loro documentabilità, risponde all'esigenza fondamentale di salvaguardare la salute del paziente.

Il farmacista deve dunque osservare le NBP della F.U. completate dalle procedure operative convalidate dalla FOFI.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

E’ possibile scaricare le **procedure** dal sito SIFAP e personalizzarele, sulla base della propria attività. La versione consultabile è la terza stesura delle procedure allestite dalla SIFAP, in collaborazione con la Società Italiana Farmacisti Ospedalieri (**SIFO**) e con l’Associazione Farmacisti dell’Industria (**AFI**), e accreditate dalla **FOFI**.

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

La complessità e la formalizzazione del sistema SAQ dipendono dal carico di lavoro, comunque tutte le fasi del processo produttivo devono essere sempre tenute sotto adeguato controllo.

STRUMENTI DEL SISTEMA SAQ

- Responsabilità
- Pianificazione
- Documentazione delle attività

RESPONSABILITÀ

Il farmacista titolare o direttore è responsabile generale ed ha le seguenti responsabilità:

- Definire gli obiettivi e la politica della qualità in farmacia.
- Assicurare le risorse necessarie per raggiungere e mantenere il livello di qualità stabilito.
- Assegnare le responsabilità per le attività critiche.
- Riesaminare periodicamente il sistema per assicurarsi che gli obiettivi siano definiti in modo adeguato e siano raggiunti in modo efficiente.
- Fare in modo che le attività di preparazione ed il normale servizio ai pazienti non si ostacolino.

Tutte le attività inerenti le preparazioni devono sempre essere sottoposte al controllo del responsabile.

FARMACISTA RESPONSABILE DEL LABORATORIO

E’ colui che ha il compito di tenere sotto controllo l’attività del laboratorio della farmacia.

PIANIFICAZIONE

La pianificazione delle attivita della farmacia in funzione degli obiettivi di qualità è essenziale ed è una
attribuzione tipica della dirigenza della farmacia.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Tuttavia la pianificazione deve essere integrata a tutti i livelli nelle attività della farmacia, dal magazzino all''archivio.
L'efficacia della pianificazione è direttamente correlata all'efficienza con cui la farmacia è in grado di
rispondere anche alle richieste che per loro natura non possono essere facilmente programmate.
Ciascuna farmacia deve stabilire proprie regole di comportamento per il funzionamento del laboratorio e convalidare, per quanto possibile, i processi di allestimento dei medicinali; la convalida di un processo è un programma documentato che dà un elevato livello di sicurezza sulla assunzione che quel processo produrrà costantemente un risultato conforme alle specifiche predeterminate ed agli attributi di qualità.

DOCUMENTAZIONE DELLE ATTIVITÀ

Per ogni attività descritta di seguito la farmacia deve utilizzare procedure scritte, periodicamente aggiornate, che possono essere in forma cartacea e/o elettronica.
Nel caso che siano solo in forma elettronica, le procedure devono essere comunque di facile accesso al personale addetto.
L'attività connessa con la preparazione dei medicinali sia direttamente sia indirettamente (per esempio: attribuzione delle mansioni, acquisti, immagazzinamento,archiviazione) deve essere documentata.
La documentazione delle materie prime e delle preparazioni deve essere in forma cartacea.
L'archivio che contiene la documentazione deve essere efficacemente protetto. Il titolare il direttore della farmacia nomina il responsabile dell'archivio.

COME SCRIVERE UNA PROCEDURA

Una procedura deve contenere i seguenti paragrafi:

- **SCOPO :** Evidenzia gli obiettivi insiti in ciascuna procedura;
- **CAMPO DI APPLICAZIONE :** Aree e strumenti;
- **RESPONSABILITA' :** Identifica il responsabile della procedura e della sua applicazione;
- **DEFINIZIONI:** Esplicita sigle o parole contenute nella procedura;
- **DOCUMENTAZIONE:** Presente se la documentazione a supporto è rilevante;
- **PROCEDURA:** Descrive chi fa cosa, ovvero la dettagliata sequenza di operazioni e l'operatore che le esegue, deve descrivere dove reperire eventuali evidenze oggettive e deve prevedere ove necessario le misure di sicurezza per il personale;
- **ALLEGATI:** Deve riportare ove necessario allegati tecnici o loro riferimenti, ogni procedura contiene l'allegato "**presa visione**" firmata da ogni operatore;
- **VALIDITA':** Il periodo consigliato è di cinque anni;
- **RIEPILOGO VARIAZIONI:** Riporta e motiva eventuali variazioni rispetto alla versione precedente.

L'autore di una procedura deve una persona qualificata per l'argomento trattato e che può consultarsi per la stesura con tutti coloro che possono dare un contributo alla stesura.

L' approvazione di una procedura è l'atto formale che ne documenta l'approvazione con la firma.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

In seguito all’approvazione della procedura, l’autore ha l’obbligo di verificare se è necessario effettuare una formazione specifica o un aggiornamento degli operatori interessati.

Se non si ritiene necessario modificare una procedura, sarà sufficiente apporre la dicitura **“CONFERMATA SINO AL”**.

Se si ritiene di annullare una procedura perché non più necessaria, questa verrà conservata in apposito archivio con la dicitura con apposta la dicitura “**ANNULLATA**”.

La “**MODIFICA**” di una procedura si effettua quando il responsabile della stessa o loperatone , ne ravvisi la necessità, in questo caso il responsabile aggiunge l’elenco delle variazioni rispetto alla stesura originale

Infine il farmacista responsabile del laboratorio ne fa prendere visione alle persone interessate con rma nell’apposito allegato “**PRESA VISIONE**”.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

ESEMPIO

Effettivo dal:

TITOLO: ARCHIVIAZIONE E CONSERVAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE

Redatto da:

Approvato da:

- **SCOPO**

Garantire una corretta archiviazione e conservazione della documentazione richiesta dalle Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia.

- **CAMPO DI APPLICAZIONE**

Le farmacie che eseguono preparazioni magistrali ed officinali.

- **RESPONSABILITÀ**

Il responsabile generale della farmacia deve verificare inizialmente e periodicamente la validità della procedura, mentre la sua applicazione è responsabilità del farmacista responsabile del laboratorio.

- **MODALITÀ OPERATIVE**

4.1 **Conservazione**

Tutta la documentazione richiesta dalle Norme di Buona Preparazione deve essere conservata in modo da evitare eventuali deterioramenti, in un luogo il cui accesso è riservato alle persone autorizzate. DICHIARARE IL LUOGO O I LUOGHI DOVE VIENE CONSERVATA LA DOCUMENTAZIONE.

Devono essere archiviati sempre i documenti in originale, salvo i casi in cui la normativa preveda espressamente la possibilità della conservazione in copia, come ad esempio per la ricetta ripetibile. In caso di documenti in cui l'originale cartaceo possa diventare illeggibile in breve tempo (es. stampe termiche) o debba essere conservato in altri luoghi si possono produrre copie degli originali e apporre la dicitura "COPIA CONFORME ALL'ORIGINALE" firmata e datata dal farmacista responsabile del laboratorio.

4.2 Periodo di archiviazione

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Tutti i documenti devono essere conservati per un periodo non inferiore a quello citato in questa procedura o nelle procedure specifiche.

In particolare si citano alcuni esempi:

- Training e re-training del personale: *periodo illimitato.*
- (*Eventuali*) schede pulizia locali: *1 anno.*
- (*Eventuali*) schede calibrazione e pulizia macchine: *1 anno.*
- Documentazione che garantisce l'idoneità delle materie prime: *6 mesi dall'ultimo utilizzo.*
- Documentazione che garantisce l'idoneità del confezionamento primario: *6 mesi dall'ultimo utilizzo.*
- Rapporto relativo all'autoispezione: *5 anni o sempre.*
- Fogli di lavorazione di una preparazione: *magistrale 6 mesi, officinale 1 anno.*
- Mansionario: *almeno 1 anno dopo la fine del rapporto di lavoro.*

- RIEPILOGO VARIAZIONI

Nessun aggiornamento (N.A.). *Se effettuate elencar*

ALLEGATO DI PRESA VISIONE

Documento N°1
Versione : 1
Pagina 1 di 1
Effettiva dal
Valida fino al

ALLEGATO N°1: PRESA VISIONE

OPERATORE (Nome e cognome)	**DATA**	**FIRMA**

CONVENZIONI:

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Firma: si intende anche una semplice sigla a condizione che permetta in maniera inequivocabile il responsabile.
CARATTERE MAIUSCOLO (sottolineato tratto punto): Caratterizza una parte del testo nella quale il farmacista responsabile inserisce i dati di un paragrafo.
CARATTERE CORSIVO: Caratterizza la parte del testo nella quale vengono esressi commenti a chiarimento del testo stesso (nota del redatore, ndr).

N.B.P. FARMACOPEA XI (ora XII)

- Personale
- Laboratorio e attrezzature
- Documentazione in farmacia
- Materie prime
- Operazioni di preparazione
- Controllo di qualità del preparato
- Stabilità del preparato e data limite di utilizzo
- Aspetti microbiologici dei preparati
- Contratti esterni

PERSONALE

Il personale addetto alla preparazione dei medicinali nel laboratorio della farmacia deve avere la qualifica e la competenza necessarie e deve essere sempre aggiornato.

Il responsabile di ciascuna preparazione è un farmacista.

Compiti e responsabilità devono essere attribuiti in modo chiaro e per iscritto.

Devono essere stabiliti dei programmi dettagliati che prevedano delle procedure di istruzione ai compiti specifici assegnati al personale che opera nel laboratorio.

LABORATORIO

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

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

Le strutture presenti devono essere conformi alla vigente normativa sotto il profilo della sicurezza e devono rispondere ai requisiti richiesti dal sistema di assicurazione della qualità sotto il profilo del controllo, del funzionamento e della gestione delle emergenze derivanti da rotture o interruzioni di corrente.
Le apparecchiature, gli utensili, il corredo di vetreria e la strumentazione, oltre quello minimo previsto dalla Tabella n. 6 della F.U., devono essere adeguati al numero ed alla natura delle preparazioni abitualmente eseguite.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Tutte le apparecchiature, in particolare quelle che generano movimento o riscaldamento, devono essere utilizzate da personale all'uopo addestrato secondo procedure scritte.
Gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente controllati e calibrati secondo dei programmi di uso e di manutenzione che prevedano anche semplici procedure di verifica dello strumento prima di ogni utilizzazione.

DOCUMENTAZIONE IN FARMACIA

Per realizzare il sistema di assicurazione della qualità è necessaria una documentazione, scritta o su sistema informatico, redatta in modo chiaro onde evitare ambiguità di interpretazione, datata e sottoscritta dal titolare o dal direttore o da un responsabile da lui appositamente nominato.
Devono esistere almeno le procedure principali previste dal sistema di assicurazione della qualità.
Tutta la documentazione deve essere conservata in un apposito archivio, efficacemente protetto e accessibile soltanto al personale autorizzato.

La documentazione relativa al processo di preparazione riguarda:

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

Locali
Deve essere disponibile la documentazione relativa all'idoneità dei locali e alla manutenzione periodica

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

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

- denominazione comune e/o nome chimico,
  quantità acquistata,
- data di arrivo
- numero di lotto, nome del produttore e nome dell'eventuale distributore;
- eventuale numero di riferimento interno attribuito dal farmacista,
- certificato di analisi, datato e sottoscritto dal responsabile di qualità del produttore, che riporti la rispondenza ai requisiti di farmacopea o alle specifiche di qualità del produttore, la data limite di utilizzazione e/o di rititolazione, le condizioni di conservazione e di manipolazione, tipo e risultati degli eventuali controlli eseguiti dal farmacista,
- accettazione o rifiuto per l'utilizzazione nella preparazione, datata e firmata dal farmacista responsabile.

Preparati magistrali e officinali
La documentazione deve riportare:

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

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

Per i preparati magistrali la documentazione deve anche riportare:

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

Per i preparati officinali la documentazione deve anche riportare:

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

SCHEDA DI PREPARAZIONE DEI PREPARATI MAGISTRALI

Nome Farmacia	Allegato n° Foglio DI LAVORAZIONE	Docomento n° Revisione n° Del Pag 1 di

Data Preparazione _____ N° Progressivo _____

Generalità del medico _____ Data Ricetta _____

Eventuale n° Tl. Paziente o acquirente _____

Forma farmaceutica _____

Posologia (se indicata) _____

Riferimento procedura operativa N° _____

Eventuali Integrazioni alla procedura _____
_____

Pulizia Locali : SI: ____ NO: _____ Pulizia attrezzatura, utensili: SI:___ NO: ___

Componenti	Quantità Peso o	Lotto fornitore	Barrare se impiego tecnico

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

	Volume		
Sostanza 1			
Sostanza 2			X
Sostanza 3			X

Avvertenze o copia etichetta
Conservare al riparo dalla luce Non disperdere nell'ambiente Gocce uso esterno .. etc Soggetto al DPR 309/90 Tab. __

Prezzo praticato _____
Contenitore_____
Data limite di utilizzo _____ Sigla del preparatore _____

Controlli di qualità	Conforme	Non Conforme
Pulizia piano di lavoro		
Pulizia attrezzature		

Data _____ Firma del responsabile _____

SCHEDA DI PREPARAZIONE DEGLI OFFICINALI

Nome Farmacia	Allegato n° Scheda tecnica del preparato officinale	Docomento n° Revisione n° Del Pag 1 di

Denominazione _____

Forma farmaceutica _____

Riferimento procedura operativa n° _____

NOTE _____

Componenti	Quantità per unità	Quantità totale
Sostanza 1		
Sostanza 2		
Sostanza 3		

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Avvertenze o copia etichetta
Conservare al riparo dalla luce Non disperdere nell'ambiente Gocce uso esterno .. etc Soggetto al DPR 309/90 Tab. __

Regime di vendita / Dispensazione	Da barrare	
SP (Senza Prescrizione)		
RR		
RNR		
RM		
RMS		
Obbligo registrazione in uscita	SI	NO

Conservazione (Modalità) _____
Esecuzione (eventuali discostamenti dalla procedura) _____

Contenitore _____
Periodo di validità _____
Controlli di qualità : Conforme _____ Non Conforme _____

Data _____ Firma del responsabile _____

SCHEDA DI PREPARAZIONE DEGLI OFFICINALI ALLESTITI IN MULTIPLI

Nome Farmacia Indirizzo etc ..	Foglio di lavorazione del lotto	Docomento n° Revisione n° Del Pag 1 di

Denominazione _____

Data Preparazione _____

Riferimento procedura operativa n° _____

Note eventuali _____

Componenti	Quantità per unità	Quantità totale
Sostanza 1		
Sostanza 2		
Sostanza 3		

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Quantità per confezione : _____ N° confezioni: _____
Quantità teorica prepatata : _____ Quantità ottenuta: _____
N° unità o pezzi ottenuto : _____

Avvertenze o copia etichetta
Conservare al riparo dalla luce Non disperdere nell'ambiente Gocce uso esterno .. etc Soggetto al DPR 309/90 Tab. __

Controlli di qualità	Conforme	Non Conforme
Pulizia piano di lavoro		
Pulizia attrezzature		

Prezzo praticato: _____
Contenitore _____
Periodo di validità _____
Data limite di utilizzo _____

Accettazione: SI: ___ NO: ___

Data _____ Firma del responsabile _____

MATERIE PRIME

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

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

La scelta della fonte di approvvigionamento delle materie prime deve essere effettuata considerando la qualificazione del fornitore che deve dare ogni garanzia per l'attestazione della qualità del prodotto venduto.

Per essere qualificato un fornitore, per ogni materia prima, deve attestare:

- la provenienza e il nome del produttore (qualora il fornitore sia un rivenditore),
- il lotto di produzione,

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

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

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

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

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

- denominazione della droga e nome botanico della pianta secondo il nome scientifico della specie ufficialmente riconosciuto ed accettato dalle farmacopee o da documenti scientifici particolarmente qualificati, con eventuale indicazione, in parentesi, dei sinonimi più utilizzati,
- luogo di origine della droga,
- se ottenuta da pianta spontanea o coltivata,
- data di raccolta, data di confezionamento e data limite di utilizzazione,
- forma di presentazione della droga (se polvere con indicazione del numero),
- il titolo, che deve essere riferito al o ai principi attivi o costituenti caratteristici o ad altri caratteri specifici, riportati nelle singole monografie.

CONTROLLI ALL'ARRIVO

Al momento dell'arrivo il farmacista responsabile deve controllare:

- **Integrità del contenitore e corretta etichettatura**
- **Identità della sostanza (aspetto catatteristiche organolettiche, eventualmente punto di fusione, solubilità.**

Se il responsabile accetta la sostanza, deve registrarla con numero di riferimento interno alla farmacia riportando il risultato dei controlli sulla documentazione delle materie prime, apporre apposita etichetta per accettazione sul certificato di analisi datato e firmato dall'operatore.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Per collegare il contenitore al certificato di analisi un altra etichetta con lo stesso numero interno verrà apposta al flacone.

Per quanto riguarda la gestione delle materie prime con le norme semplificate, vedere il capitolo successivo.

DATA LIMITE MATERIE PRIME E RITITOLAZIONE

La data di scadenza è normalmente richiesta solo per i medicinali finiti, per i medicinali industriali, per i galenici officinali e magistrali.

Salvo rari casi non esistono disposizioni generiche che stabiliscano un limite oltre il quale le sostanze farmaceutiche debbano essere ritenute non più valide ma in base a quanto previsto dalla F.U. particolare attenzione dovrà essere posta alla loro conservazione.

Le materie prime devono essere conservate in modo da prevenire contaminazioni crociate, per evitare ossidazioni o un abbassamento del titolo.

E’ dunque necessario conoscere le modalità di conservazione di ciascuna sostanza, le loro norme di conservazione sono stabilite dalla F.U.I e dalle farmacopee straniere, e sono comunque riportate nelle monografie della Farmacopea.

Per tutelare il farmacista, produttori e distributori riportano in etichetta e/o nel certificato di analisi una data entro la quale la sostanza, se correttamente conservata, mantiene inalterate le caratteristiche possedute al momento della commercializzazione.

Dopo tale data le sostanze possono essere impiegate ma solo dopo una rititolazione, se si decide di accantonarle o se queste non sono risultate conformi al controllo, bisogna apporre la dicitura “Da non utilizzarsi per le preparazioni medicinali” e avviarle allo smaltimento.

Se invece la titolazione che può essere eseguita in farmacia o in un laboratorio esterno, conferma la validità della sostanza, il nuovo periodo di validità non può superare la metà di quello iniziale.

OPERAZIONI DI PREPARAZIONE

Tutte le procedure e le istruzioni di lavoro devono essere riportate in forma scritta, in dettaglio e devono essere corredate di un foglio di lavoro in cui vengano riportate, anche dall'operatore, le varie fasi della preparazione. Nelle istruzioni andranno anche indicati tutti i controlli da eseguire. Nel caso di preparazioni magistrali potranno essere sufficienti istruzioni più generiche a seconda della forma farmaceutica. Procedure particolari dovranno essere previste in caso di utilizzazione di prodotti pericolosi e/o nocivi. Le istruzioni dovranno essere periodicamente aggiornate.

Il farmacista responsabile della preparazione deve individuare gli eventuali punti critici delle operazioni di preparazione nei quali eseguire gli opportuni controlli.

In ogni caso **prima di iniziare la preparazione si devono eseguire le seguenti verifiche**:

- formulazione e composizione (dose, compatibilità e stabilità chimico-fisica),

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

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

L'operatore dovrà inoltre eseguire preventivamente tutti i calcoli numerici relativi alle quantità dei vari prodotti che dovranno essere utilizzati, facendo particolare attenzione alle cifre significative da considerare in base all'ordine di grandezza delle quantità delle singole sostanze da utilizzare.
Le operazioni di preparazione non devono essere interrotte per assolvere altri compiti.
Di norma non devono essere eseguite contemporaneamente preparazioni diverse dallo stesso operatore.
Qualora si operasse in contemporanea nello stesso ambiente, dovranno essere adottate tutte le precauzioni, compresi eventuali controlli sul prodotto finito, necessarie ad evitare possibili contaminazioni crociate.

Dopo ogni preparazione tutte le apparecchiature e strumentazioni utilizzate dovranno essere trattate come descritto nel capitolo “Laboratorio e attrezzature”.

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

L'etichetta dovrà essere compilata secondo quanto riportato al capitolo sul confezionamento ed etichettatura.

CONTROLLO DI QUALITA’ DEL PREPARATO

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

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

Il preparatore assicura sotto la sua personale responsabilità e documenta la qualità e la quantità dei prodotti usati, la correttezza delle operazioni eseguite e l'esatta rispondenza alle procedure stabilite in accordo con codici di preparazione accreditati dalla Federazione degli Ordini dei farmacisti italiani.
Il farmacista responsabile deve comunque sempre effettuare, qualunque sia il tipo e la quantità del preparato allestito, alcuni controlli sul prodotto finito, eseguiti da personale con formazione ed esperienza lavorativa documentate.

Controlli da effettuare sul prodotto finito:

- verifica della correttezza delle procedure eseguite,
- controllo dell'aspetto

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

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

Inoltre, nelle forme farmaceutiche a dose unica si controllerà :

- l'uniformità di massa che deve essere accertata su un campione la cui dimensione dipende dalla consistenza numerica delle dosi forma. Nessuna dose forma del campione dovrà discostarsi dal 10 per cento del peso medio.

Nel caso delle capsule, il controllo dell'uniformità di massa si effettuerà sulle capsule piene,

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

Nel caso di soluzioni si controllerà :

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

Nel caso di emulsioni o sospensioni si controllerà :

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

Qualora si preparino forme farmaceutiche obbligatoriamente sterili o a carica microbica controllata si deve fare riferimento al capitolo che riguarda gli aspetti microbiologici dei preparati.

Per i preparati officinali eseguiti in scala ridotta la verifica sperimentale della conformità del preparato alle singole specifiche riportate nella Farmacopea, ovvero alle specifiche della singola monografia della preparazione farmaceutica, alle specifiche delle monografie generali attinenti e alle specifiche delle monografie di materie prime deve intendersi obbligatoria (vedere: Prescrizioni Generali della Farmacopea Ufficiale, Monografie di Preparazioni farmaceutiche specifiche). Ciò non implica (vedere Prescrizioni Generali della Farmacopea Europea, Generalità) che sia obbligatorio effettuare l'insieme dei saggi di ciascuna monografia connesso con il preparato per valutare la conformità alla Farmacopea. Possono essere infatti usati, al fine di controllo, metodi alternativi a condizione che permettano, senza equivoci, di decidere che le norme di Farmacopea sarebbero state soddisfatte qualora fossero stati usati i metodi ufficiali.

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

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

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

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

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

Il contenitore primario deve essere scelto tra quelli previsti dalla farmacopea in vigore, debitamente certificato dal fabbricante, idoneo alle caratteristiche della preparazione e in grado di garantire la qualità del preparato per tutto il suo periodo di validità. Il contenitore primario potrà essere sigillato qualora esigenze tecniche lo rendano consigliabile (per es. blister, bustine termo-saldate, ecc.); deve poter essere utilizzato con facilità dal paziente, consentire agevolmente e razionalmente il prelievo del medicinale, essere proporzionato al contenuto ed avere, se necessario, una chiusura a prova di bambino.
Il contenitore primario deve essere pulito prima dell'utilizzazione secondo un programma che preveda anche il risciacquo con acqua deionizzata, l'asciugatura e, se richiesto, la disinfezione e l'eventuale sterilizzazione.

ETICHETTATURA

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

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

STABILITA' DEL PREPARATO

Il farmacista nell'assegnazione della data limite per l'utilizzazione delle preparazioni da lui effettuate, oltre ai fattori connessi con la natura della preparazione e con la procedura della stessa,

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

deve consultare ed applicare la pertinente documentazione e letteratura di carattere generale ed in particolare, se disponibile, quella concernente la singola e specifica preparazione in atto tenendo anche presente:

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

In assenza di informazioni sulla stabilità devono essere osservati, per preparati non sterili, i seguenti limiti di utilizzazione della preparazione stessa conservata nelle condizioni indicate in etichetta:
Formulazioni solide, liquide non acquose o con un contenuto alcoolico non inferiore al 25 per cento
Non oltre il 25 per cento del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati; tale periodo non può comunque superare i 6 mesi.
Per tutte le altre formulazioni Utilizzare entro 30 giorni dalla data di preparazione.
Questo limite deve essere ridotto o può essere superato solo sulla base di specifiche conoscenze ed accorgimenti connessi con la contaminazione microbica del preparato e con le caratteristiche chimico-fisiche dei suoi componenti.
Anche per quanto riguarda la stabilità dei prodotti sterili il farmacista, oltre a quanto riportato nel capitolo.

11. Aspetti microbiologici dei preparati, deve fare riferimento, se disponibile, a documentazione e letteratura concernente la singola specifica preparazione. Nei casi di assenza di informazioni il preparato deve essere utilizzato entro 30 giorni dalla data di preparazione.

ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI

- **PREPARATI OBBLIGATORIAMENTE STERILI.**

  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 e al saggio delle endotossine batteriche, se prescritti in monografia.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

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.

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

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

L'allestimento dei preparati da sterilizzare in autoclave deve essere effettuato in un locale di grado almeno D, o di grado C per i preparati a rischio di contaminazione microbica. La ripartizione di questi preparati deve essere effettuata in ambienti di grado almeno C, o di grado A per i preparati a rischio di contaminazione microbica.

Le preparazioni pericolose (per es. preparati tossici, antitumorali, radiofarmaci) devono essere manipolate in apposite e dedicate cappe biologiche di sicurezza.

L'ingresso ai locali deve avvenire tramite appositi locali filtro o spogliatoi, dello stesso grado del locale in cui si accede, dove il personale lascia i propri indumenti e dove indossa le dotazioni previste.

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

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.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

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

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

Poiché la pulizia e la disinfezione degli ambienti sono importanti ai fini di eliminare e mantenere sotto controllo gli inquinanti microbici, gli ambienti e le attrezzature devono essere puliti e disinfettati con regolarità sia all'inizio sia alla fine del processo, secondo apposite procedure. I disinfettanti utilizzati devono essere a largo spettro d'azione, utilizzati opportunamente per impedire fenomeni di resistenza, dedicati e sterilizzati per gli ambienti di grado A. Nelle procedure devono essere stabiliti i tempi massimi tra la fine del processo e la pulizia. Le attrezzature pulite devono essere conservate in modo da evitare fenomeni di ricontaminazione.

Prima del processo successivo occorre verificare l'assenza delle sostanze utilizzate per la pulizia e la disinfezione. Eventuali diluizioni dei disinfettanti devono essere preparate immediatamente prima dell'uso. Per una valutazione dell'efficacia delle procedure di pulizia e di disinfezione, si raccomandano opportune e periodiche verifiche microbiologiche.

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.

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

Le preparazioni che per proprie caratteristiche non possono essere sottoposte ad un trattamento di questo tipo, devono essere sterilizzate mediante membrane che trattengono i microrganismi e

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

che hanno pori con un diametro nominale uguale o inferiore a 0,22 l . Le preparazioni sono quindi ripartite asetticamente in un ambiente di grado A. Ai fini della sterilità è importante che i tempi tra la preparazione e la ripartizione siano contenuti.

Data la criticità delle operazioni di ripartizione asettica, è necessario convalidare le operazioni mediante appositi saggi che utilizzano idonei terreni di coltura, in sostituzione del prodotto. Questi saggi di convalida devono simulare il più possibile la preparazione asettica ed includere tutte le fasi critiche. Il numero delle unità ripartite con un terreno di coltura deve essere della stessa dimensione della preparazione. I saggi devono essere effettuati con frequenza annuale e devono dimostrare, dopo incubazione di 14 giorni a condizioni idonee di temperatura, l'assenza di unità contaminate.

Per le preparazioni sterilizzate per filtrazione, si dovrà valutare che il sistema di filtrazione adottato (cartuccia, membrana) sia idoneo per la preparazione, in termini di portata, tempi di filtrazione, temperatura, pH.

Si dovrà inoltre valutare l'assenza d'interferenze (assorbimento) dei costituenti del prodotto con il sistema di filtrazione.

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

- **PREPARATI NON OBBLIGATORIAMENTE STERILI**

I prodotti per i quali è richiesta una carica microbica controllata devono rispondere ai Requisiti microbiologici delle preparazioni farmaceutiche.
La garanzia della qualità microbiologica di questi preparati dipende da una serie di fattori:

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

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

Per alcune preparazioni a maggior rischio microbiologico (per es. prodotti topici) occorrerà valutare la necessità di utilizzare dei filtri HEPA (per es. flussi laminari).
Le varie fasi del processo di preparazione devono essere attentamente valutate perche¨possono anch'esse contribuire alla contaminazione microbica della preparazione. In particolare alcuni parametri del processo di preparazione (per es. tempo, temperatura, pH), il tipo di formulazione (per es. liquida, solida, semisolida, assenza di conservanti), possono favorire la crescita

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

microbica. Pertanto se alcune fasi risultano a rischio, il processo dovrà essere rivisto in modo da ridurre o eliminare le fasi critiche.

CONTRATTI ESTERNI

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

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

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

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

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

I requisiti specifici dipendono dal settore di attività e sono oggetto del contratto tra farmacia committente e contrattista esterno.

NORME DI BUONA PREPARAZIONE SEMPLIFICATE

Procedure Semplificate D.M. 18 Novemre 2003

Procedure di allestimento dei preparati Magistrali e Officinali Decreto 22/06/2005

Poichè le N.B.P integrali e quelle dei radiofarmaci sono ampiamente descritte nella F.U. descriveremo le procedure “semplificate” integrate dalle disposizioni delle NBP per i punti non previsti dal DM 18.11.03 fra questi, i controlli sul preparato allestito e il calcolo della data limite di utilizzazione.

Verranno inoltre illustrati adempimenti non strettamente legati al D.M. 18 Novembre 2003 ma necessari allo svolgimento dell’attività di laboratorio.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Tale decreto, integra e talora modifica le N.B.P. stabilendo le procedure minime per per l'attività di produzione galenica, non sterile, realizzate in farmacia.

Le variazioni più importanti rispetto alle N.B.P riguardano la possibilità che l'area destinata al laboratorio galenico possa essere anche non separabile da altri ambienti e la gestione della tracci abilità.

Nei capitoli precedenti abbiamo descritto alcune definizioni che per chiarezza riprendiamo:

GLOSSARIO

Farmacopee In Vigore
Farmacopea Europea (Ph. Eur. 6a ed.), Farmacopea Ufficiale Italiana XII ed. e farmacopee dei Paesi membri dell'UE.
Il testo della FU XII ed. riprende e sostituisce, a tutti gli effetti quello della XI edizione ed il Formulario Nazionale, l**a farmacia è obbligata a detenere la Farmacopea Ufficiale, i relativi supplementi e aggiornamenti e a renderla "ostensibile" al pubblico, cioè a mostrarla su richiesta.**

Preparazione Magistrale o Formula Magistrale: Medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente. Sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscelazioni, diluizioni, ripartizioni, eccetera, eseguite per il singolo paziente su indicazione medica. La prescrizione medica deve tenere conto della L. n. 94/98.

Preparazione Officinale o Formula Officinale : Medicinale preparato in farmacia in base alle formulazioni presenti in Farmacopee, Formulari ufficiali della UE, Ph. Eur., FU XII ed. -da pag. 1021- nella sezione "Preparazioni farmaceutiche specifiche", che ha sostituito il Formulario Nazionale presente nella IX edizione della Farmacopea.

Scala Ridotta: Il preparato officinale può essere realizzato in "scala ridotta", cioè in quantità non superiore a 3 chili di formulato; il farmacista può procedere ad una successiva preparazione di una formula officinale purché la "scorta" non superi comunque i 3 chili di formulato. Per i preparati soggetti a ricetta medica, la consistenza numerica deve essere documentata sulla base delle ricette mediche presentate dai pazienti.

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

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

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

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

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

GMP: è un acronimo che indica le **Good Manufacturing Practices** o Norme di Buona Fabbricazione (NBP).

CAS: Chemical Abstract Service Registry Number è un codice univoco assegnato dall' American Chemical Society che permette di identificare in maniera univoca una sostanza.

Botanicals : I botanicals sono le sostanze e i preparati vegetali definiti sia come "*droga vegetale*" intesa come pianta intera, ma anche come solo alcune delle sue parti in forma non trattata sia come "*preparato vegetale*" trattato tramite estrazione, distillazione, spremitura, frazionamento, purificazione, concentrazione, fermentazione, triturazione e polverizzazione.
La documentazione relativa ai botanicals richiede l'utilizzo del nome scientifico della pianta per la sua identificazione, assieme al nome commerciale e il nome comune. Gli altri riferimenti necessari riguardano l'indicazione delle parti della pianta utilizzata, l'origine geografica, le condizioni di coltivazione, il periodo di raccolta e di processo agricolo, la descrizione del processo di preparazione per ogni procedura di manipolazione, la descrizione della forma commerciale e degli elementi caratteristici della pianta.

BELFRIT: in farmacia possono essere allestite e dispensate senza ricetta preparazioni contenenti sostanze vegetali presenti nella lista delle piante ammesse negli integratori.
Nell'ottica di aumentare la tutela dei consumatori e favorire il libero scambio delle merci, si sta cercando di armonizzare le leggi dei diversi Stati membri.
A tal fine, Belgio, Francia e Italia, nell'ambito del "Progetto BELFRIT" (dalle iniziali dei tre Paesi), stanno definendo una lista comune di sostanze e preparati vegetali impiegabili negli integratori alimentari che sia valida nei tre Paesi.

Novel Foods sono nuovi prodotti alimentari o i nuovi ingredienti alimentari, disciplinati dalla legislazione alimentare comunitaria con il **Regolamento (CE) 258/97**, sono tutti quei prodotti e sostanze alimentari per i quali non è dimostrabile un consumo "significativo" **al 15 maggio 1997** all'interno dell'Unione Europea (UE), data di entrata in vigore del regolamento medesimo.

EU GMP - Annex 1 (European Commission annex = allegato) Propone una classificazione appropriata per i locali (ambienti a contaminazione controllata) di produzione farmaceutica, per prodotti sterili introduce i limiti per la contaminazione microbiologica e fornisce criteri di assegnazione della classe appropriata per i diversi locali di produzione a seconda della criticità delle operazioni che vi si svolgono, Classe A, B, C, D per criticità decrescenti.

A	Zona di elaborazione critica Assemblaggio asettico di apparecchiature di riempimento Connessioni, giunture asettiche (dovrebbero essere sterilizzate a vapore in posizione

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

	quando possibile) Miscelazione di composti asettici Rifornimento di contenitori e chiusure di prodotti sterili Rimozione e raffreddamento di articoli da sterilizzatori a caldo Preparazione e supporto di componenti sterili per l'imballaggio primario Trasferimento sigillante di riempimento asettico di flaconi aperti o parzialmente tappati compresi gli interventi. Carico e scarico di liofilizzatore
B	Zona di supporto diretto alla zona di Grado A di elaborazione critica Trasporto e preparazione di componenti di attrezzature imballate e articoli ausiliari per l'introduzione nella zona di classe A Rimozione del prodotto sigillato dalla zona di grado A.
C	Preparazione di soluzioni che devono essere filtrate
D	Pulizia delle attrezzature Movimenti di componenti e accessori dopo il lavaggio Attrezzature di assemblaggio da sterilizzare se pulite

Grado A: Ambienti per lavorazioni più a rischio, per i quali deve essere previsto un sistema di distribuzione di aria pulita, “a flusso laminare “ (dimostrato e convalidato).

Grado B: Ambienti di preparazione e riempimento in asepsi, complementari al grado A.

Grado C/D : per effettuare degli stadi di produzione meno critici. La classificazione del grado di pulizia è in accordo alla EN ISO 14644-1.

FATTORI E NORME CHE INTERESSANO EFFICACIA, QUALITÀ E SICUREZZA DI UNA PREPARAZIONE

- Locali e apparecchiature
- Contenitori
- Qualità delle materie prime (purezza, impurezze solventi residui, granulometria, stato fisico)
- Operazioni di preparazione
- Controllo di qualità del preparato
- Stabilità del preparato e data limite di utilizzo
- Aspetti microbiologici dei preparati
- Documentazione in farmacia
- Personale
- Contratti esterni

LOCALI, AMBIENTE DI LAVORO E PULIZIE (Art.3)

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Igiene. Sotto il profilo generale, deve essere curato l'aspetto igienico dell'ambiente e delle attrezzature. In particolare le procedure "semplificate" precisano che il frigorifero deve essere adeguatamente pulito e, qualora si disponga di personale dipendente incaricato delle pulizie o ci si affidi ad una ditta esterna, è necessario redigere adeguate istruzioni per la pulizia del laboratorio e delle attrezzature, sia per quanto riguarda le modalità operative, che la frequenza d'intervento; ogni farmacia può compilarle secondo le proprie esigenze.

Le procedure di pulizia vanno compilate se ci si avvale di personale dipendente (Allegato 2), qualora sia invece il titolare stesso ad occuparsi delle pulizie del laboratorio e delle attrezzature, non è necessario.
Nel concreto una procedura operativa dovrebbe stabilire: ;

- le modalità operative e la sequenza delle operazioni: devono essere indicare nel dettaglio le attività di pulizia, ed eventuale igienizzazione del laboratorio e delle attrezzature, la tipologia di detergenti utilizzati, possibilmente attraverso una sequenza precisa di operazioni ed interventi. ;
- Dovrebbe essere altresì indicata nel dettaglio la frequenza di ogni singolo intervento.

Istruzioni di pulizia

Data _____ **Firma del titolare/direttore**

Pavimento: aspirare o spazzare, lavare con varechina (o altro)
Frequenza giornaliera (o altro)

Piani di lavoro: pulire con panno imbevuto di ammonio quaternario, alcool (o altro)
Frequenza: fine lavorazione (o altro)

Pareti e soffitto: pulire con scopa, eventualmente con spugna imbevuta di soluzione di ammonio quaternario (o altro)

Frequenza: semestrale (o altro)

Attrezzatura: asportare residui, eventualmente lavare con acqua (o altro, ad esempio idoneo detersivo) e alcool

Frequenza: dopo (o prima di) ogni utilizzo

Utensili e vetreria: lavare con acqua (o altro, ad esempio idoneo detersivo), risciacquare con acqua depurata, eventualmente alcool

Frequenza: dopo (o prima di) ogni utilizzo

AREA DESTINATA AL LABORATORIO (Art. 4)

Può essere:

- Locale separato o zona separata
- Zona separabile attraverso pareti mobili o porte scorrevoli
- Zona non separabile, in questo caso si deve operare a battenti chiusi salvo casi urgenti, pareti e soffitto devono essere lavabili.

Zona di lavoro. Può essere un ambiente delimitato (ad esempio una stanza) o semplicemente un "angolo" (o un settore) di un locale; **in questa seconda eventualità la zona deve poter essere isolata**

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

con idonea compartimentazione (non necessariamente sino al soffitto) per evitarne l'attraversamento durante le operazioni di preparazione. Le procedure "semplificate" precisano che, qualora l'area di lavoro non sia separabile, le operazioni di preparazione devono essere effettuate durante l'orario di chiusura, fatti salvi i casi di urgenza nei quali l'attività di preparazione dei medicinali può avvenire durante l'apertura della farmacia. In tale ipotesi l'accesso alla zona di lavoro deve essere controllato e riservato al personale addetto al compito di preparazione dei medicinali.

Secondo logica, comunque, gli spazi destinati al laboratorio e la loro collocazione nella farmacia dovrebbero essere conseguenza del carico di lavoro e del tipo di preparati allestiti.

Superficie. Non sono stabiliti limiti minimi, se non quelli previsti dalla normativa urbanistica vigente relativa all'altezza del soffitto. Teoricamente, il laboratorio potrebbe essere una "cabina", ad esempio a vetri, anche posta in un angolo, con all'interno un piano di lavoro. Ad un foro della cabina si potrebbe applicare un aspiratore per polveri; in tal modo si risolverebbe brillantemente il problema della possibile contaminazione crociata con altre sostanze del magazzino e nei confronti dell'operatore e del personale della farmacia; tra l'altro le operazioni di pulizia sarebbero oltremodo facilitate in quanto circoscritte ad un ambiente di ridotte dimensioni.

***Caratteristiche dei materiali*.** Le NBP prevedono alcuni accorgimenti di carattere generale come pareti e soffitto tinteggiate con pitture che sopportino il lavaggio e l'eventuale sanitizzazione, ma non sono richieste piastrelle o altri particolari rivestimenti come corion, marmo, acciaio, eccetera. Se richiesto dalla preparazione, luce solare, umidità, temperatura e ventilazione devono poter essere controllate. Si deve disporre di un piano di lavoro di materiale inerte, di facile pulizia e sanitizzazione; quindi qualsiasi materiale rispondente a queste caratteristiche è idoneo. Può, inoltre, essere utile, ma non è obbligatorio, che il banco di lavoro sia provvisto di bordo antigocciolamento o sia spostabile su ruote, che il battiscopa sia arrotondato o che gli angoli siano smussati, eccetera. Qualora si disponga di un banco di lavoro di legno, trattandosi di materiale poroso, quindi non adatto alla pratica del laboratorio, sarà opportuno rivestirlo con materiali adatti, ad esempio laminato, vetro, eccetera.

APPARECCHI E UTENSILI (Art. 5)

Devono essere adeguati alla mole di lavoro svolto e comunque quelli previsti dalla Tab.6 F.U.
Le bilance devono essere sottoposte a verifica entro 60 giorni dal primo utilizzo ed in seguito ogni 3 anni.
Attrezzature. È obbligatorio disporre di quanto previsto dalla Tabella n. 6 della Farmacopea. La farmacia si può dotare anche di altre attrezzature adeguate al numero e al tipo di preparazioni; ad esempio, un agitatore magnetico utile per allestire soluzioni, geli, eccetera, un emulsionatore per le creme, un termosaldatore per le bustine e quant'altro necessario per preparazioni specifiche.

Apparecchio per il punto di fusione. È obbligatorio detenerlo; se lo strumento funziona elettricamente il becco bunsen non è richiesto. Qualora non si disponga di un apparecchio elettrico o del gas città, l'alimentazione del bunsen può essere realizzata con una bombola di gas da campeggio o simile, che, per le sue ridotte dimensioni non rientra nelle disposizioni sulla sicurezza previste dalla Legge 626/94 per le bombole di grandezza normale.

Bilancia. È obbligatorio detenere due bilance a piatti, una sensibile a 1 mg (portata almeno 50 g), l'altra sensibile a 0,50 g (portata almeno 2 kg). In alternativa, la farmacia può decidere di disporre

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

di una sola bilancia elettronica purché sia sensibile a 1 mg e abbia la portata di almeno 500 g. È importante ricordare che le bilance -a piatti o elettroniche- devono essere sottoposte a verifica entro 60 giorni dalla loro prima utilizzazione e successivamente ogni 3 anni. La prima verifica viene generalmente effettuata dal fabbricante e in tal caso risulta dall'etichetta. Successivamente la competenza della verifica, nonché la vigilanza attraverso interventi compiuti ad intervalli casuali e senza preavviso, è attribuita alla Camera di Commercio; pagando un modesto supplemento si può richiedere alla stessa la verifica al domicilio della farmacia. La verifica può essere eseguita anche da laboratori accreditati presso la Camera di Commercio o ad essa appartenenti.

L'esito favorevole della verifica è attestato mediante l'applicazione sulla bilancia di un apposito contrassegno (bollino di colore verde) su cui viene riportata la data entro la quale dovrà avvenire il successivo controllo.

Frigorifero. Qualora siano presenti materie prime da conservare a temperatura controllata, non c'è dubbio che possa essere utilizzato lo stesso frigorifero impiegato per i medicinali di origine industriale. Al fine di evitare promiscuità, può essere consigliabile destinare un cassetto o un reparto del frigorifero alle sostanze, così come di norma avviene per i medicinali ad uso veterinario tenuti separati da quelli per uso umano, con la dicitura uso veterinario.

Sistema di aspirazione per polveri. Tale sistema è impropriamente chiamato "cappa" ed è obbligatorio se si allestiscono preparazioni -quali compresse, capsule, tisane, cartine, bustine- che possono sollevare in aria particelle solide. Il sistema funziona aspirando l'aria contenente particelle solide che viene fatta passare attraverso un filtro in grado di trattenerle; si tratta quindi di un sistema a ciclo interno che non ha nulla a che vedere con l'ambiente esterno. La funzione del sistema di aspirazione per polveri è duplice: da una parte protegge l'operatore evitando che inali particelle solide potenzialmente dannose, dall'altra evita -o quanto meno limita- che le polveri, depositandosi su superfici e materie prime, vadano fatalmente a contaminare altre sostanze determinando la cosiddetta contaminazione crociata *(cross contamination)*.

Cappa con filtro a carbone. Qualora si impieghino solventi (acetone, etere, benzene, trielina, ammoniaca, eccetera) in grado di generare vapori tossici, per la protezione degli operatori, è necessario adottare provvedimenti atti a impedirne o ridurne, per quanto possibile, lo sviluppo e la diffusione (DPR 303/56, art. 20). In questa ottica, sarebbe consigliabile disporre di una cappa con filtro a carbone in grado di aspirare i vapori di solvente. Passando attraverso i filtri, i vapori vengono trattenuti per adsorbimento dal carbone; si tratta, quindi, di un sistema a ciclo interno. Esistono in commercio dei sistemi di aspirazione per polveri "integrati", dotati anche di filtri a carbone.

Cappa a flusso laminare. Qualora si allestiscano preparati sterili è necessario disporre di una cappa a flusso laminare unidirezionale, operando secondo le procedure accreditate dalla FOFI e seguendo quanto descritto nelle NBP al paragrafo "Aspetti microbiologici dei preparati; preparati obbligatoriamente sterili".

Documentazione dei locali e delle attrezzature. L'idoneità del laboratorio è implicita all'autorizzazione all'apertura della farmacia. È opportuno tenere traccia delle eventuali modifiche apportate al fine di migliorare la funzionalità del laboratorio e informarne la ASL. Per le attrezzature acquistate in data successiva agli anni 2002/2003 si consiglia di conservare i manuali d'istruzione al fine di rispettare i programmi di manutenzione eventualmente previsti dal produttore.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

CONTENITORI (Art. 6)

Richiede “una tantum” la dichiarazione di conformità alla F.U.I. sottoscritta dal responsabile della qualità o dal legare rappresentante, del fornitore.
Il contenitore primario deve essere conforme alla FU o alla Ph. Eur. o ad una farmacopea di un Paese dell’UE. Può essere accettabile una marchiatura sul contenitore stesso o sull’imballaggio che ne attesti la conformità. Le procedure “semplificate” dispongono che il fornitore rilasci una tantum una dichiarazione da conservare in farmacia, firmata dal direttore tecnico o dal responsabile, nei seguenti o analoghi termini:

> *“Con la presente dichiarazione certifico che tutti i contenitori ceduti da quest’azienda alla farmacia sono conformi alle specifiche della farmacopea in vigore.”*

Tale dichiarazione non è richiesta per le farmacie che seguono le procedure integrali accreditate dalla FOFI, fermo restando l’obbligo di usare contenitori di farmacopea.

Sotto il profilo tecnico il contenitore deve essere pulito prima dell’impiego secondo un programma che preveda, se richiesto, la disinfezione. Inoltre, deve garantire la qualità del preparato per tutto il periodo di validità e deve consentirne un agevole e razionale prelievo; può essere sigillato qualora esigenze tecniche lo rendano consigliabile, come nel caso di bustine termo-saldate, blisters, eccetera.

MATERIE PRIME (Art. 7)

Richiedere “una tantum” la dichiarazione di conformità alle norme brevettuali italiane, sottoscritta dal responsabile della qualità o dal legale rappresentante del fornitore.

Anche se possiamo ormai considerare scadute le sostanze acquistate prima del 1° Gennaio 2004, il D.M. prevede che per tali sostanze, il titolare della farmacia, ovvero il direttore responsabile, deve apporre sulla confezione apposita annotazione che la materia prima è stata acquistata prima di tale data, devono comunque essere numerate e deve essere conservato il relativo flacone per 6 mesi dall’ultimo impiego.

Per le materie prime acquistate dopo il 1° gennaio 2004 occorre che:

1) Siano accompagnate dal certificato di analisi, datato e sottoscritto dal responsabile di qualità del produttore o del fornitore (le condizioni di conservazione e manipolazione sono sempre riportate in etichetta);
2) Sulla confezione sia riportata una numerazione progressiva e univoca rispetto alle già presenti al 1° gennaio, è necessario (comprovandolo) fare riferimento ai Documenti di Trasporto o fatture del fornitore.
3) Sul certificato di analisi sia riportata la numerazione attribuita, la data di arrivo o meglio anche la quantità acquistata.
4) Sia riportata sulla confezione la data di primo utilizzo e al momento in cui si esaurisce, la data di ultimo utilizzo.
5) Sia conservato il flacone ed il relativo certificato di analisi per 6 mesi dall’ultimo impiego.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

La classificazione CAS, facilita la ricerca delle materie prime.
Le sostanze farmacologicamente attive devono soddisfare la monografia generale della FU "Sostanze per uso farmaceutico"; resta inteso che se il medico prescrive un preparato la cui realizzazione comporta inderogabilmente l'impiego di sostanze alimentari o cosmetiche (Es. la formulazione di un latte detergente) il farmacista darà comunque corso alla preparazione utilizzando quanto prescritto purchè le sostanze rispondano alla monografia generale.

Identificazione. È responsabilità del farmacista identificare la sostanza in arrivo, ma non viene mai precisato in quale modo, pertanto è a discrezione del farmacista. Potrebbe, ad esempio, essere sufficiente il riconoscimento visivo o un esame organolettico o un saggio di solubilità o una cromatografia su strato sottile o, in presenza di sostanze inorganiche, un punto di fusione. In ogni caso al farmacista rimane la responsabilità dell'identità e della qualità delle sostanze utilizzate.

Conservazione. La FU non riporta alcuna indicazione, quindi l'unico riferimento è rappresentato dalle eventuali indicazioni che il produttore appone in etichetta; in mancanza, la materia prima si conserva senza particolari accorgimenti. Tale orientamento è per analogia confermato dalla circolare n. 2 del Ministero della Salute del 13.01.00 (GU n. 40 del 18.2.00) relativa ai medicinali di origine industriale (AIC).

Sostanze brevettate. È consentito l'impiego di sostanze brevettate nella spedizione di ricette magistrali **esclusivamente se la sostanza è acquistata dal produttore o da un fornitore che ha ottenuto il consenso alla vendita dal produttore stesso.** In proposito è bene ricordare che le procedure "semplificate" prevedono che la farmacia ottenga dal fornitore una dichiarazione di conformità alle norme brevettuali italiane delle materie prime cedute. Tale dichiarazione, che deve essere conservata, viene fornita alla farmacia una tantum, firmata dal direttore tecnico o dal legale rappresentante dell'azienda, può avere la seguente formula o una analoga:

"*Con la presente si certifica che tutte le materie prime cedute da questa azienda sono conformi alle norme brevettuali italiane*".

Attenzione: esistono vari tipi di brevetto, tra cui il brevetto d'uso. È possibile citare due esempi: ***finasteride e memantina****. Per entrambe il brevetto sulla sostanza è scaduto, quindi sono acquistabili da qualunque distributore intermedio, che fornendole non disattende la dichiarazione di conformità alle norme brevettuali italiane rilasciata alla farmacia. Tuttavia entrambe dispongono di un brevetto d'uso, una per l'alopecia androgenetica, l'altra per la terapia dell'Alzheimer, che ne vietano l'impiego in preparati magistrali per queste indicazioni terapeutiche.*

Certificato di analisi. Può essere un documento originale, ma più frequentemente viene inviato alla farmacia in fotocopia; può anche essere inviato per via informatica, ma le NBP impongono che sia conservato in farmacia in forma cartacea. Deve riportare la denominazione comune e/o il nome chimico; la quantità acquistata; la data di arrivo; il n. di lotto, il nome del produttore e/o il nome dell'eventuale distributore; inoltre, deve essere datato e sottoscritto dal responsabile di qualità del produttore e/o fornitore, riportando le specifiche di qualità del produttore o quelle rispondenti ai requisiti di una farmacopea, la data limite di utilizzazione e/o rititolazione, le eventuali impurezze e le condizioni di conservazione e di manipolazione.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

In aggiunta, per le droghe vegetali: il titolo riferito al/i principio/i attivo/i o costituenti caratteristici o ad altri caratteri specifici riportati nelle singole monografie, la denominazione della droga con il nome botanico accettato da una farmacopea o da testi scientifici accreditati (eventualmente con l'indicazione dei sinonimi più comuni), il luogo di origine della droga, se ottenuta da pianta spontanea o coltivata, la data di raccolta, la data di confezionamento, la forma di presentazione (se polvere con indicazione del particle size).

SCHEDA DELLE MATERIE PRIME

Gli adempimenti relativi alla documentazione, possono altresì essere ricondotti ad un unico documento cartaceo, un'opportunità potrebbe essere rappresentata da un'unica numerazione progressiva data alla scheda, all'eventuale scheda di sicurezza o al certificato di analisi ed alla relativa sostanza.
La Scheda di materia prima, comunque, non è "obbligatoria" dal momento che tutti i dati richiesti dal DM possono essere riuniti sul certificato di analisi aggiungendo a quelli che normalmente sono presenti (denominazione comune o chimica, nome del distributore, del produttore, numero di lotto, dati analitici, limite di utilizzo, dichiarazione di conformità a farmacopee o alle specifiche del produttore) quelli di competenza del farmacista (numero progressivo, quantità acquistata, data di arrivo del certificato e della sostanza, numero del documento, data di primo utilizzo, mentre quella di fine utilizzo va riportata solo sulla confezione).

Nota. Archiviazione dei certificati di analisi, datati e numerati, o delle eventuali schede di Materia Prima: sarebbe opportuno archiviarli, se la materia prima è ancora in uso in farmacia, in un unico raccoglitore per ordine alfabetico, o per progressione numerica. Una volta terminata la materia prima (quindi apponendo la data di ultimo utilizzo), potrebbe essere opportuno allegare il certificato alla confezione vuota per i 6 mesi prescritti. Potrebbe altresì essere ulteriore garanzia per il farmacista allegare un campione della sostanza o conservare i certificati a parte per periodi anche più lunghi dei sei mesi prescritti.

La scelta della fonte di approvvigionamento delle materie prime deve essere effettuata considerando la qualificazione del fornitore che deve dare ogni garanzia per l'attestazione della qualità del prodotto venduto.

Per essere qualificato un fornitore, per ogni materia prima, deve attestare:

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

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

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

- denominazione della droga e nome botanico della pianta secondo il nome scientifico della specie ufficialmente riconosciuto ed accettato dalle farmacopee o da documenti scientifici particolarmente qualificati, con eventuale indicazione, in parentesi, dei sinonimi più utilizzati,
- luogo di origine della droga,
- se ottenuta da pianta spontanea o coltivata,
- data di raccolta, data di confezionamento e data limite di utilizzazione,
- forma di presentazione della droga (se polvere con indicazione del numero),
- il titolo, che deve essere riferito al o ai principi attivi o costituenti caratteristici o ad altri caratteri specifici, riportati nelle singole monografie.

Data limite di utilizzazione o di rititolazione. Se viene superata la data limite di utilizzazione di una materia prima questa può essere analizzata (rititolata), e qualora il titolo sia entro i limiti previsti, può avere assegnata una nuova data limite di utilizzazione (che non deve essere superiore alla metà del periodo di validità iniziale). Tale analisi può essere eseguita in farmacia o affidata a un contrattista esterno.

È bene sottolineare che il punto di fusione, la cromatografia su strato sottile, le prove di solubilità, il controllo visivo o organolettico, eccetera, non sono determinazioni quantitative. In ogni caso la scelta del saggio di rititolazione è lasciata al farmacista, come sua è la responsabilità di considerare "valida" la sostanza. In caso di contestazione è obbligatorio seguire il metodo analitico descritto nella F.U. o nella Ph. Eur. **Non è vietato tenere sullo scaffale sostanze che abbiano superato la data limite di utilizzazione, in quanto la normativa relativa ai medicinali di origine industriale, che comporta sanzioni penali per la mera detenzione di uno scaduto, non si applica alle sostanze; tuttavia, è vivamente consigliato di accantonarle per lo smaltimento.** Diverso è il caso della sostanza che ha superato la sua data di rititolazione, che può essere tenuta sullo scaffale, in quanto, all'occorrenza, può essere ancora utilizzata dopo averne controllato il titolo, cioè dopo averla "rivalidata".

Sostanze pericolose: La Legge n. 626 impone che le sostanze classificate come pericolose siano accompagnate dalla "scheda di sicurezza" elaborata dal produttore. La scheda di sicurezza descrive le caratteristiche della sostanza e al punto 15 riporta l'eventuale simbolo di pericolo che le viene attribuito, oltre alle frasi di rischio **(R)** e ai consigli di prudenza **(S)**; le indicazioni previste al punto 15 della scheda di sicurezza devono essere riportate dal fabbricante in etichetta secondo la normativa CLP descritta precedentemente.

In base all'art. 25 del DLvo 52/97, il fornitore è tenuto a consegnare gratuitamente alla farmacia su supporto cartaceo o elettronico la scheda di sicurezza (SDS). Considerando che ogni scheda è costituita da oltre 10 pagine, la soluzione migliore è quella di ottenere dal fornitore un CD-rom che contenga le schede di sicurezza di tutte le sostanze di cui dispone da tenere a disposizione per la consultazione. Al di là di queste considerazioni, il farmacista può trarre le principali indicazioni sul modo di maneggiare la sostanza (ad esempio indossando occhiali protettivi, guanti, eccetera) e sul tipo di interventi da adottare in caso di contatto accidentale dalle informazioni, che devono essere presenti in etichetta.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Se si utilizzano sostanze che devono essere smaltite come “rifiuti speciali pericolosi”, oltre alla tenuta dell’apposito registro vidimato presso la Camera di Commercio, è opportuno sottoscrivere, con una ditta certificata, un contratto per lo smaltimento delle stesse –oltrepassata la data di scadenza-, delle acque reflue (cioè le acque di primo lavaggio) e dei residui solidi del laboratorio (strofinacci, carta, residui dei filtri del sistema di aspirazione per polveri, eccetera). È chiaro che la raccolta delle acque reflue e dei residui di lavorazione riguarda solo quelle operazioni in cui sono coinvolte le sostanze definite “pericolose”.

Attenzione: la sostanza pericolosa non esaurita, ma non più utilizzabile, deve essere smaltita attraverso ditta certificata; in qualche caso (ad esempio sostanze che riportano sulla scheda di sicurezza la sigla S56 o S60) tale adempimento deve essere rispettato anche se si tratta soltanto del contenitore esaurito.

Numerazione e “targatura” dei contenitori. Gli adempimenti di questo paragrafo sono obbligatori solo per le farmacie che seguono le “procedure semplificate” del DM 18.11.03; per chi segue le “procedure integrali” è possibile applicare metodi alternativi e discrezionali che comunque garantiscano la tracciabilità del preparato; ad esempio, il più semplice -e nel contempo il più sicuro- è quello di riportare sul foglio di lavorazione il numero di lotto o di riferimento interno delle sostanze utilizzate nel preparato.

Sulla confezione delle sostanze acquistate si deve apporre, facendo riferimento alla fattura di acquisto ovvero al documento di trasporto, un numero progressivo (da riportare anche sul certificato di analisi) e la data di primo utilizzo; la numerazione deve essere unica. Il termine “unica” non è molto felice e forse sarebbe stato meglio dire “univoca”; comunque, al di là del significato che si vuole attribuire al termine, il senso è che deve essere una numerazione progressiva che non consenta possibilità di equivoci. Ad esempio, per le farmacie che movimentano molte sostanze potrebbe essere adottata una numerazione unica annuale (1/08, 2/08, 3/08, e così via).

Al momento dell’esaurimento della confezione, deve essere apposta sulla etichetta della stessa la data di ultimo utilizzo; il flacone vuoto deve essere conservato per sei mesi a partire da tale data.

Questa metodica non è stata ideata per permettere, in caso di contestazione, il controllo analitico della sostanza all’interno del flacone esaurito, ma per garantire la tracciabilità dei preparati allestiti. Quindi, a titolo di esempio, volendo risalire alla storia tecnica dei preparati, cioè alle materie prime impiegate, tutti i preparati a base di acido salicilico provvisti di una data di preparazione compresa tra le due date -di primo utilizzo e di ultimo utilizzo- riportate sulla confezione dell’acido salicilico sono stati allestiti utilizzando quella confezione di acido salicilico che, una volta esaurita, va conservata per sei. Se in un preparato si è costretti ad utilizzare una sostanza proveniente da due diversi lotti in quanto il primo è esaurito, sulla confezione della materia prima che termina si riporta oltre alla data dell’ultimo utilizzo anche l’ora; sulla confezione che si inizia si riportano i medesimi dati. Considerato che il flacone esaurito ha un valore “documentale”, deve essere conservato in farmacia o nel magazzino della farmacia. È consentito trasferire una sostanza in un contenitore che si reputa più idoneo alla sua conservazione, ad esempio da un sacchetto a un flacone, a condizione che si conservi anche il sacchetto.

OPERAZIONI DI PREPARAZIONE (Art. 8)

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

CONTROLLI PRELIMINARI

Preparazioni magistrali e ricetta medica:

- Nome del medico
- Nome del paziente (sempre auspicabile, obbligatorio per gli stupefacenti) o codice alfanumerico o iniziali.
- Necessità di eventuali formalismi (Es. tutte lettere per le sostanze in Tab.3 F.U.I. e per quelle molto tossiche) con eventuale assunzione di responsabilità in caso di superamento delle dosi massime indicate in Tab. 8 F.U.I.
- Data di redazione
- Firma del medico

Superamento Delle Dosi Massime

Con l'entrata in vigore dal **02.04.2010** dell'aggiornamento della F.U.XII ed., nella pag. 1366 nel testo di apertura sotto al titolo è stata modificata la frase:

"Il controllo delle dosi e la conseguente dichiarazione in caso di iperdosaggio è riferibile ai preparati estemporanei e non ai medicinali di origine industriale per i quali "la sicurezza del dosaggio", anche in relazione agli eventuali limiti stabiliti per le sostanze correlate , è stata accertata in sede di registrazione dall'Autorità competente. Nel caso di principi attivi non presenti nella Tabella N.8 il farmacista dovrebbe fare riferimento al "dosaggio massimo" indicato per il medicinale registrato che lo contiene alla concentrazione più elevata.".

E' stato, quindi, confermato precisando meglio rispetto alla Circolare Ministeriale n. 800/UCS/AG18722 del 17.02.2004 che il farmacista non è tenuto a richiedere l'assunzione di responsabilità apposta dal medico sulla ricetta quando l'iperdosaggio riguarda la prescrizione di medicinali con AIC (stupefacenti ed ovviamente morfina fiale inclusi), ma solo nel caso delle preparazioni galeniche.

Nel caso in cui il principio attivo non rientri fra quelli elencati in Tabella 8, la ricetta può essere spedita se il medico lo conferma espressamente per iscritto con una notazione e assunzione di responsabilità.

Il farmacista deve inoltre verificare:

- Eventuali incompatibilità chimico-fisiche fra i componenti le quali, non essendo riportate nelle monografie delle sostanze presenti in FUI e PH EU vanno, in caso di dubbio, individuate attraverso testi accreditati di tecnica farmaceutica o testi di riferimento come il Martindale che per ogni monografia riporta un capoverso con le incompatibilità.
- La possibilità di allestire la preparazione nel proprio laboratorio.

Il farmacista ha la facoltà di richiedere il recapito telefonico del paziente, nell'ottica di un migliore rapporto informativo.

PREPARAZIONI MAGISTRALI
fonti di legittimazione

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

- ricetta del medico, veterinario, odontoiatra, ciascuno relativamente alle proprie necessità e competenze;
- richiesta ospedaliera;
- richiesta di una casa di cura.

I preparati magistrali a base di principi attivi contenuti in medicinali di origine industriale che sono soggetti a *ricetta limitativa* possono essere allestiti soltanto dietro presentazione di ricetta redatta dallo specialista indicato o da centro ospedaliero, come previsto per il medicinale di origine industriale.

La detenzione in farmacia di preparati galenici magistrali senza la relativa prescrizione medica comporta *pesanti sanzioni.*

PREPARAZIONI OFFICINALI

fonti di legittimazione e documentazione

1. presenza della formulazione in una farmacopea “in vigore”, cioè in una farmacopea di uno Stato membro dell’UE;
2. preparato salutare contenente esclusivamente piante e/o loro parti, questi possono essere ralizzati sia in maniera estemporanea su richiesta del singolo cliente, sia in più esemplari, in entrambi i casi secondo le modalità previste dalle Norme di Buona Preparazione dei medicinali presenti nella FU XII ed. (Nota Ministeriale, prot. 600.12/ AG45.1/706, del 6 dicembre 2002). Un’apposita lista è riportata sul sito del Ministero della Salute alla sezione "Lista erbe ammesse" allegato 1 e relative disposizioni ministeriali particolari per alcuni componenti vegetali, al fine di aumentare il livello di tutela della salute pubblica.

Nel caso di preparazioni in più esemplari, preparazioni multiple (cioè in scala ridotta) devono essere allestite in quantitativi non superiori ai limiti fissati dalle NBP, cioè non più di 3 Kg di formulato, e devono essere destinate unicamente ai clienti della farmacia, senza mai che quest’ultima si ponga come produttore per conto terzi.
Le Norme di Buona Preparazione sono linee guida tecniche da rispettareal fine di ottenere un medicinale di qualità richiesta, supporto imprescindibile all’efficacia e alla sicurezza.

Sulla copia (fotocopia, eccetera) della ricetta, se ripetibile, o sull’originale, se non ripetibile, si riportano i seguenti dati:

il numero progressivo della preparazione (desunto dal n. assegnato alla ricetta o al foglio di lavorazione) da riportare in etichetta;
la data di preparazione e la data limite di utilizzazione assegnata al preparato;
gli eventuali eccipienti impiegati per la corretta esecuzione del preparato (ad esempio la composizione dettagliata della miscela di eccipienti quando si allestiscono capsule);
il prezzo praticato, anche espresso in cifra unica;
le avvertenze d’uso e le eventuali precauzioni;
la firma del farmacista che ha eseguito la preparazione.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

La documentazione si elimina dopo sei mesi; **fanno eccezione le ricette a base di sostanze stupefacenti soggette a carico e scarico che vanno conservate per almeno 2 anni e quelle, in cui è presente una sostanza dopante, che devono essere conservate sino al 31 luglio dell'anno successivo a quello di spedizione.**

Per realizzare praticamente questi adempimenti è sufficiente applicare una copia dell'etichetta sulla copia o sull'originale della ricetta apponendo la firma dell'operatore.

Per chi impiega le procedure integrali previste dalle NBP e accreditate dalla FOFI è sufficiente riempire e firmare il previsto foglio di lavorazione, anche elaborato per via informatica, ma da conservare in forma cartacea. Il foglio di lavorazione, oltre ai dati tecnici della preparazione, costituisce una copia fedele della ricetta che, come tale, assolve al precetto di conservare copia della ricetta; per le ricette non ripetibili, il foglio di lavorazione si allega alla ricetta.

DOCUMENTAZIONE DELLA PREPARAZIONE (art. 9) E ADEMPIMENTI SUCCESSIVI ALL'ALLESTIMENTO DELLA PREPARAZIONE

Per **le preparazioni magistrali**, Il farmacista in farmacia deve riportare sulla copia della ricetta, se ripetibile, o sull'originale, se non ripetibile, quanto segue:

1. il numero progressivo della preparazione;
2. la data di preparazione;
3. la data limite di utilizzazione ;
4. gli eventuali eccipienti aggiunti per la corretta esecuzione della preparazione
5. Il prezzo praticato;
6. le avvertenze d'uso e le eventuali precauzioni.
7. Il farmacista ha facoltà, in alternativa all'obbligo di indicare i predetti elementi, di apporre sulla copia della ricetta, se ripetibile, o sull'originale, se non ripetibile, una copia dell'etichetta. Per quanto riguarda **le preparazioni officinali**, il farmacista deve utilizzare e compilare in ogni sua parte il foglio di lavorazione descritto più avanti.
8. Il farmacista preparatore deve apporre la propria firma sulla ricetta o sul foglio di lavorazione.

FOGLI DI LAVORAZIONE

Il foglio di lavorazione è il documento che individua una determinata preparazione nei suoi elementi caratteristici e ne permette l'individuazione.
Si possono distinguere due tipi di foglio di lavorazione a seconda che si tratti di preparazione magistrale o officinale.

FOGLI DI PREPARAZIONE DEI PREPARATI MAGISTRALI

Per la preparazione magistrale il foglio di lavorazione coincide semplicemente con la ricetta stessa o con la sua copia qualora si tratti di ricetta ripetibile.
Ricordiamo che tale "ricetta-foglio di lavorazione" va conservata per sei mesi, a far data dall'ultima registrazione, per cinque anni qualora contenga sostanze presenti nelle tabelle I II III IV della tab. 7.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

La compilazione può essere effettuata in due modi:
A) Si riportano per iscritto sulla ricetta (o sua copia) i seguenti dati:

- Numero progressivo della preparazione (numerazione interna liberamente determinata dal farmacista. Può essere un semplice valore progressivo nel caso di un basso volume di allestimenti oppure più articolato, ad esempio introducendo anche l'anno [1/04, 2/04....] nel caso di una maggiore attività oppure metodi equivalenti).
- Data della preparazione (giorno mese ed anno in cui si effettua la preparazione).
- Data limite di utilizzo (si deve indicare il giorno, mese ed anno entro cui la preparazione può essere utilizzata).
- Eventuali eccipienti aggiunti e non presenti nella ricetta (tipo, quantità e unità di misura delle sostanze utilizzate per consentire un corretto allestimento tecnico e non previste espressamente dal medico prescrittore).
- Il prezzo praticato (il prezzo calcolato secondo il Tariffario Nazionale vigente e scorporato nei suoi costituenti principali: sostanze, onorario, diritti addizionali, recipiente).
- Le avvertenze d'uso e le eventuali precauzioni (note informative atte a rendere sicuro l'utilizzo della preparazione).
- Firma del preparatore (comma 4).

B) In alternativa al metodo "A" il farmacista può apporre direttamente copia dell'etichetta sulla ricetta (o sua copia), poiché questa contenga obbligatoriamente gli stessi dati previsti al punto precedente.
Ci si deve ricordare comunque di firmare anche in questo secondo caso la ricetta. Benché non richiesto espressamente nel decreto è bene che nel foglio di lavorazione sia riportata una nota con riferimento ai controlli effettuati (vedi cap. specifico).

Nota: Nelle Norme di Buona Preparazione dei medicinali in Farmacia vengono richieste le procedure e le istruzioni operative che descrivano nel dettaglio tutte le operazioni relative alle varie fasi della preparazione (che potranno avere carattere generale per le preparazioni magistrali, ad esempio per forma farmaceutica). La finalità di questo oneroso impegno, è di permettere la tracciabilità del percorso di preparazione. I requisiti espressi nell'articolo 8 e 9 del DL 18.11.2004, seppure in forma semplificata, hanno lo stesso obbiettivo: garantire il più possibile la documentabilità delle operazioni svolte.

FOGLI DI LAVORAZIONE DEI PREPARATI OFFICINALI

Le procedure semplificate prevedono obbligatoriamente la compilazione di un foglio di lavorazione secondo la logica che l'officinale può venire allestito senza la presenza di una ricetta.

Per la preparazione officinale il foglio di lavorazione è rappresentato dall'allegato 1 al DM 18/11/03. Esso deve essere compilato integralmente, deve essere conservato per sei mesi e deve riportare:

- Titolo (ossia il nome) della preparazione (definizione prevista dalla FUI XI° al capitolo "Preparazioni farmaceutiche specifiche" oppure da Farmacopee di stati membri della Unione Europea da cui si desume la preparazione).
- Data (giorno, mese ed anno in cui si effettua la preparazione)
- Numero progressivo (numerazione interna come precedentemente indicato).
- Quantità totale allestita (quantità in grammi di formulato allestito, vale a dire di massa da ripartire e non di dosi prodotte. E' opportuno tuttavia indicare a fianco il numero di contenitori ottenuti e la loro capacità; ad esempio 2000 grammi per un totale di 20 bottiglie da 100 grammi ciascuna. Si ricorda che la quantità max allestibile per singolo lotto è di 3000

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

grammi di formulato ed è possibile procedere alla preparazione di un nuovo lotto purché la quantità totale a magazzino non superi i 3000 grammi totali).

- Sostanze (si indicano le sostanze utilizzate, sia principi attivi che eccipienti e solventi, indicati con la loro denominazione comune internazionale. Non occorre riportare il numero di lotto o la numerazione interna delle sostanze).
- Quantità (si indica la quantità e l'unità di misura utilizzata per singola sostanza nella produzione complessiva del lotto).
- Periodo di validità (si deve indicare il giorno, mese ed anno entro cui la preparazione può essere utilizzata).
- Firma del preparatore (firma del farmacista che esegue materialmente la preparazione.

Nel caso esista la possibilità che diversi farmacisti si occupino di allestimento è opportuno evidenziare anche a stampatello nome e cognome del preparatore. Benché non richiesto espressamente nel decreto è bene che nel foglio di lavorazione sia riportata una nota con riferimento ai controlli effettuati.

ESEMPIO:

Foglio di Lavorazione

Titolo della preparazione: **Argento proteinato 1% gocce nasali**

Data : 23/09/19
Numero progressivo: 601
Quantità totale allestita : 1500 ml

Sostanze	Quantità :
1. Argento proteinato	15 g
2. Acqua depurata bollita q.b. a	1500 ml

L'intera quantità è stata ripartita in 50 flaconi contagocce da 30 ml.

Periodo di validità : 90 giorni la confezione integra (15 giorni dal primo utilizzo) .

Firma del preparatore

Per garantire la tracciabilità, il foglio di lavorazione deve essere compilato anche se si esegue un officinale estemporaneamente in una sola unità e quando si allestiscono preparati di erboristeria. Questi ultimi devono essere esclusivamente per uso orale e:

1. A base di piante (e derivati) e loro parti riportate in un apposito elenco presente sul sito del Ministero della Salute;
2. ottenuti secondo le NBP (foglio di lavorazione, quantità non superiore a 3 kg, eccetera);
3. venduti direttamente e unicamente ai clienti della farmacia.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

CONTROLLO E STABILITA' DELLA PREPARAZIONE

Dal momento che il DM 18/11/03 costituisce un'integrazione che semplifica il testo delle NBP della FUI XII°, per tutto ciò che non è espressamente riportato in esso bisogna fare riferimento alle indicazioni del testo in Farmacopea.

Così è opportuno ricordare che, fra gli adempimenti successivi alla preparazione previsti dall'articolo 9, pur non essendovi espliciti riferimenti ai controlli di qualità, questi non possono evidentemente essere omessi poiché parte integrante della procedura utilizzata a garanzia della sicurezza ed efficacia del preparato (FUI XII°).

Tali controlli sono per lo più semplici verifiche obiettive, fermo restando che, oltre a questi, il farmacista preparatore può operare tutti gli altri controlli tecnico-farmacologici che ritenga opportuno, ad esempio per stabilire periodi di conservazione più prolungati. I controlli obbligatori previsti dalle NBP sono i seguenti:

- **Verifica della correttezza della procedura eseguita:** in sostanza un riepilogo della rispondenza qualitativa delle sostanze utilizzate, della loro pesata, del metodo di preparazione utilizzato;

- **Controllo dell'aspetto:** le caratteristiche organolettiche del preparato come colore, odore, omogeneità, eventualmente il sapore per gli usi interni. In particolare per le soluzioni va verificata la limpidezza e l'assenza di precipitati o particelle visibili ad occhio nudo; per le emulsioni la stabilità delle fasi e/o la loro ridispersibilità in caso di separazione prevista;
- **Per le sospensioni la velocità di dispersione e l'omogeneità del particolato**. Può essere utile, se questo riveste particolare importanza per la preparazione, il controllo del PH di soluzioni, emulsioni o gel;

- **Controllo del confezionamento e della tenuta:** L'integrità del contenitore, la corrispondenza del peso, volume o quantità di dosi contenute rispetto a quanto dichiarato in etichetta, la perfetta tenuta della chiusura anche in condizioni di normale manipolazione della confezione;

- **Verifica della corretta compilazione dell'etichetta:** in sostanza un riepilogo della presenza sull'etichetta degli elementi già individuati all'articolo 10;

- **Uniformità di massa:** L'esecuzione del saggio di uniformità di massa (richiesto solo per le preparazioni a dose unica ad esempio compresse, capsule, cartine, supposte, soluzioni per somministrazione monodose) si differenzia a seconda che venga applicato alle preparazioni officinali o alle preparazioni magistrali.

UNIFORMITA' DI MASSA APPLICATA ALLE PREPARAZIONI OFFICINALI

Per i preparati officinali è necessario verificare che siano rispettate le specifiche di farmacopea, ciò non significa che occorra eseguire l'insieme dei saggi di ciascuna monografia; possono infatti essere usati metodi alternativi, a condizione che permettano di garantire che le norme di farmacopea siano state comunque soddisfatte.

Controllo di uniformità di massa F.U. XII

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

La massa delle singole compresse può essere influenzata dall'umidità delle polveri impiegate (in quanto ne limita lo scorrimento), da cattiva omogeneità del granulato, da deformazione dei punzoni, ecc. Per controllare l'uniformità di massa, la F.U. (Tabella 2.9.5.-1) stabilisce le seguenti percentuali di tolleranza:

Forma farmaceutica	Massa media	Deviazione %
Compresse non rivestite e rivestite con film	80mg o meno	10
	Più di 80 e meno di 250 mg	7,5
	250 mg o più	5
Capsule, granuli (non rivestiti a dose unica) e polveri a dose unica	Meno di 300 mg	10
	300 mg o più	7,5

Per scarto o deviazione percentuale, si intende la differenza, in valore assoluto, tra la massa media e la massa delle singole unità rapportata a 100.

Il controllo viene eseguito in questo modo: si pesano singolarmente 20 compresse prelevate a caso da un lotto di produzione e si compila una tabella con i risultati delle pesate dei quali si calcola la massa media.

Il saggio richiede che 18 compresse appartenenti al lotto di 20 unità devono rientrare nella deviazione percentuale; le restanti 2 compresse non devono comunque superare il doppio della deviazione percentuale.

esempio: un campione di 20 compresse è formato da unità aventi le singole masse riportate in tabella (per semplicità, si è supposto le compresse abbiano masse raggruppabili in 4 fasce).

massa unitaria	**scarto**	**risultato**
6 x 119,95	0,02	accettato
4 x 119,88	0,09	**respinto**
3 x 120,04	0,07	accettato
7 x 120,01	0,04	accettato

La massa media è: (6 × 119,95 + 4 × 119,88 + 3 × 120,04 + 7 × 120,01)/ 20 = 119,970 mg

In questo caso (oltre 80 e meno di 250 mg), il valore di deviazione da utilizzare è 7.5

Dai dati in tabella, risulta che 4 compresse superano il valore minimo e quindi il lotto da cui sono state campionate le compresse deve essere respinto. Se le compresse di massa non conforme fossero state solo due, allora il lotto sarebbe stato accettato in quanto il limite di deviazione rientra nel doppio della deviazione percentuale.

Per le compresse rivestite, la F.U. richiede il saggio dell'uniformità di massa solo per i nuclei, e non per le compresse in toto, in quanto le variazioni di massa del rivestimento possono essere notevoli.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Le massime variazioni di massa consentite per il **contenuto** delle capsule opercolate, sono ± 5 (meno di 300 mg) e ± 10 (300 mg o più).

Perché specifiche diverse in funzione delle masse delle compresse ? La normativa deriva necessariamente da considerazioni tecniche: al diminuire della massa media, diventa più difficile contenere la variabilità del dato.

UNIFORMITA' DI MASSA APPLICATA ALLE PREPARAZIONI MAGISTRALI:

I controlli di qualità sul prodotto finito possono essere limitati a semplici operazioni di verifica; devono, comunque, essere garantiti i limiti di accettabilità, di norma entro il 10% del dichiarato. I controlli eseguibili sono i seguenti: controllo dell'aspetto, controllo del confezionamento e in particolare delle sua tenuta; verifica della corretta compilazione dell'etichetta compresa l'indicazione delle modalità di conservazione e di vendita; nel caso di soluzioni si controlla l'assenza di particelle visibili ad occhio nudo e, se necessario, il pH; nel caso di emulsioni e sospensioni, la ridispersibilità del preparato; nel caso di forme farmaceutiche a dose unica si controlla l'uniformità di massa che non deve discostarsi dal + 10% del peso medio del campione prescelto.

Nel caso delle capsule, il saggio di uniformità di massa si esegue sulle capsule piene (FU XII ed.); una volta allestita la preparazione (ad esempio 100 o 120 capsule) si preleva un campione significativo scelto a caso, per esempio 10 unità.

Le 10 capsule si pesano tutte insieme (per esempio pesano 5 grammi); il peso ottenuto si divide per il numero di capsule scelte, cioè 10, ottenendo in tal modo il peso medio "m" del campione.

In questo caso il peso m sarà 5000 mg / 10 = 500 mg. Si procede pesando una ad una le 10 capsule prescelte e annotando il loro peso; nessuna di queste 10 capsule deve avere un peso esterno ai due limiti costituiti da (m + 10%) e (m - 10%), cioè 500 + 50 = 550 e 500 - 50 = 450.

In conclusione il peso di ognuna delle 10 capsule prescelte deve essere compreso tra 450 e 550 milligrammi; in caso contrario la preparazione non è conforme e dovrà essere ripetuta in modo più accurato.

ACCETTABILITÀ

Indica lo scostamento percentuale della quantità di principio attivo, rilevabile con metodo analitico, rispetto alla quantità dichiarata in etichetta. Non si tratta di un controllo di routine poiché implicherebbe strumentazioni e tecniche complesse, quanto piuttosto di una dichiarazione consapevole del farmacista che garantisce la presenza della sostanza entro i limiti dichiarati, in base alle sue conoscenze sull'interazione, degradazione, conservabilità dei componenti la preparazione. L'intervallo generalmente previsto può essere fissato a ± 10%, salvo casi particolari come ad esempio principi attivi a rapida degradazione.

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

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

TABELLA RIASSUNTIVA

Controlli da effettuare sul prodotto finito	Tutti i Preparati	Dose unica	Soluzioni	Emulsioni
Verifica della correttezza delle procedure eseguite	SI	SI	SI	SI
Controllo dell'aspetto	SI	SI	SI	SI
Controllo del confezionamento e in particolare della sua tenuta	SI	SI	SI	SI
Verifica della corretta compilazione dell'etichetta compresa l'indicazione delle modalità di conservazione e di vendita.	SI	SI	SI	SI
Valutare se officinale o Magistrale per l'applicazione del metodo.	NO	SI	NO	NO
La quantità o il numero di dosi forma da dispensare.	NO	SI	NO	NO
L'aspetto e l'assenza di particelle visibili a occhio nudo,	NO	NO	SI	NO
Il pH, se necessario.	NO	NO	SI	NO
L'aspetto del preparato	NO	NO	NO	SI
La ridispersibilità delle fasi.	NO	NO	NO	SI

STABILITÀ DELLA PREPARAZIONE

Le indicazioni sulla determinazione del periodo di stabilità (e quindi del lasso di tempo entro il quale il medicinale deve essere utilizzato), possono venire dedotte da quanto stabilito dalle NBP . Nel capitolo dedicato alla stabilità infatti vengono date indicazioni su un metodo generale per determinare il limite massimo di utilizzo (da apporre in etichetta), fermo restando che nulla vieta di indicare periodi di validità diversa da quelli ottenibili con il metodo di seguito riportato, qualora il farmacista sia in grado di dimostrare che questi sono frutto di uno studio delle caratteristiche chimico-fisiche e microbiologiche della preparazione nell'arco di tempo assegnato. Vengono presi in considerazione due gruppi di preparazioni:

- **Formulazioni solide** (capsule, compresse, cartine ecc), **liquide non acquose** (olii, estratti glicolici, gliceriti, e anche forme semisolide quali gli unguenti), **liquide con contenuto alcolico non inferiore al 25%** (ad es. tinture). Il limite di utilizzo viene calcolato prendendo in esame il componente della preparazione (principio attivo o eccipiente) con la scadenza più breve: il periodo di utilizzo è pari al 25% del tempo residuo di validità di tale componente. In ogni caso non si deve superare il limite di sei mesi. (ad esempio per una preparazione in capsule che preveda tre componenti: A con scadenza, al momento del suo utilizzo, di 13 mesi, B con scadenza di 20 mesi, C con scadenza di 6 mesi sarà quest'ultimo componente a determinare la data limite che risulterà quindi di 45 giorni cioè 180/4).

- **Tutte le formulazioni non rientranti nel precedente gruppo** (**creme, geli, sciroppi, soluzioni ecc.**) hanno un limite di utilizzo **massimo di 30 giorni**.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

E' bene ricordare che, al di là di tali indicazioni, in ogni caso il farmacista nello sviluppo di una formulazione deve prevedere, ove possibile, l'aggiunta di sostanze (conservanti o additivi) atte a mantenere idonee all'utilizzo le condizioni chimiche e microbiologiche del preparato.

ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI

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

- ### PREPARATI OBBLIGATORIAMENTE STERILI

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 e al saggio delle endotossine batteriche, 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.

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

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

L'allestimento dei preparati da sterilizzare in autoclave deve essere effettuato in un locale di grado almeno D, o di grado C per i preparati a rischio di contaminazione microbica. La ripartizione di questi preparati deve essere effettuata in ambienti di grado almeno C, o di grado A per i preparati a rischio di contaminazione microbica.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

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 sovra pressione rispetto ai locali di classe inferiore, salvo il caso di manipolazione di sostanze citotossiche.

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

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

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

Poiché la pulizia e la disinfezione degli ambienti sono importanti ai fini di eliminare e mantenere sotto controllo gli inquinanti microbici, gli ambienti e le attrezzature devono essere puliti e disinfettati con regolarità sia all'inizio sia alla fine del processo, secondo apposite procedure. I disinfettanti utilizzati devono essere a largo spettro d'azione, utilizzati opportunamente per impedire fenomeni di resistenza, dedicati e sterilizzati per gli ambienti di grado A. Nelle procedure devono essere stabiliti i tempi massimi tra la fine del processo e la pulizia. Le attrezzature pulite devono essere conservate in modo da evitare fenomeni di ricontaminazione.

Prima del processo successivo occorre verificare l'assenza delle sostanze utilizzate per la pulizia e la disinfezione. Eventuali diluizioni dei disinfettanti devono essere preparate immediatamente prima dell'uso. Per una valutazione dell'efficacia delle procedure di pulizia e di disinfezione, si raccomandano opportune e periodiche verifiche microbiologiche.

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

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

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.

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

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

Data la criticità delle operazioni di ripartizione asettica, è necessario convalidare le operazioni mediante appositi saggi che utilizzano idonei terreni di coltura, in sostituzione del prodotto. Questi saggi di convalida devono simulare il più possibile la preparazione asettica ed includere tutte le fasi critiche. Il numero delle unità ripartite con un terreno di coltura deve essere della stessa dimensione della preparazione. I saggi devono essere effettuati con frequenza annuale e devono dimostrare, dopo incubazione di 14 giorni a condizioni idonee di temperatura, l'assenza di unità contaminate.

Per le preparazioni sterilizzate per filtrazione, si dovrà valutare che il sistema di filtrazione adottato (cartuccia, membrana) sia idoneo per la preparazione, in termini di portata, tempi di filtrazione, temperatura, pH.

Si dovrà inoltre valutare l'assenza d'interferenze (assorbimento) dei costituenti del prodotto con il sistema di filtrazione.

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

- **PREPARATI NON OBBLIGATORIAMENTE STERILI**

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

I prodotti per i quali è richiesta una carica microbica controllata devono rispondere ai Requisiti microbiologici delle preparazioni farmaceutiche.
La garanzia della qualità microbiologica di questi preparati dipende da una serie di fattori:

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

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

Per alcune preparazioni a maggior rischio microbiologico (per es. prodotti topici) occorrerà valutare la necessità di utilizzare dei filtri HEPA (per es. flussi laminari).
Le varie fasi del processo di preparazione devono essere attentamente valutate perche¨possono anch'esse contribuire alla contaminazione microbica della preparazione. In particolare alcuni parametri del processo di preparazione (per es. tempo, temperatura, pH), il tipo di formulazione (per es. liquida, solida, semisolida, assenza di conservanti), possono favorire la crescita microbica. Pertanto se alcune fasi risultano a rischio, il processo dovrà essere rivisto in modo da ridurre o eliminare le fasi critiche.

ETICHETTATURA (Art. 10)

La compilazione dell'etichetta da applicare al contenitore finale costituisce l'atto conclusivo della preparazione prima della consegna al paziente.
Gli elementi da riportare in etichetta devono garantire da un lato l'individuazione del percorso di preparazione, dall'altro la sicurezza e la semplicità d'uso da parte del paziente.
La chiarezza di scrittura e le dimensioni devono quindi essere adeguate e, in caso di mancanza di spazio, deve essere utilizzata una seconda etichetta sul contenitore o un foglio di avvertenze ed istruzioni da allegare alla preparazione.
Ricordando che l'etichetta deve essere intestata alla Farmacia con denominazione, indirizzo e numero telefonico, la compilazione presenta alcune diversità a seconda che si tratti di preparazione magistrale o officinale :

Preparazione Magistrale:

- **Numero progressivo della preparazione**: è il numero assegnato alla preparazione e riportato sulla ricetta che, ricordiamo, costituisce di fatto il foglio di lavorazione, secondo le modalità già descritte al precedente capitolo.
- **Nome del medico:** nome del medico che ha firmato la ricetta cui fa riferimento il numero progressivo precedente.
- **Nome del paziente:** cognome e nome del paziente, sue iniziali o codice se previsto dalla normativa, della ricetta cui fa riferimento il numero progressivo precedente.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

- **Data di preparazione:** data in cui si effettua la preparazione, facendo attenzione che coincida con quella eventualmente riportata sulla ricetta-foglio di lavorazione.
- **Composizione quali-quantitativa:** indicazione di tutti i componenti utilizzati, espressi con la loro denominazione comune internazionale). Per quanto riguarda l'indicazione delle quantità utilizzate le NBP specificano che questa deve essere riportata per tutti i componenti solo per i preparati sterili (da specificare per unità di dose: ad esempio per capsula o per 100 grammi di pomata), mentre nei preparati non sterili il/i principio/i attivi devono essere riportati quantitativamente, gli altri solo indicati. Tuttavia poiché nello stesso paragrafo viene fatto salvo quanto disposto dall'articolo 37 del R.D. 30 settembre 1938 n° 1706 nel quale viene espressamente richiesta senza distinzione di forma farmaceutica la **presenza in etichetta della composizione quali-quantitativa completa,** sarà opportuno, a scanso di possibili contestazioni, attenersi a quest'ultima indicazione.
- **Data limite di utilizzazione:** il periodo massimo entro cui la preparazione può essere adoperata. È preferibile non usare termini come “scade il” bensì, in accordo alla terminologia NBP, “**utilizzare entro il**”.
- **Prezzo praticato:** il prezzo della preparazione determinato secondo il vigente Tariffario Nazionale, scorporato nei suoi costituenti principali: sostanze, onorario, diritti addizionali, recipiente.
- **Avvertenze d’uso:** fra le avvertenze d’uso la principale, indispensabile, è la posologia che viene dedotta dalla ricetta medica. Altre avvertenze di carattere più generale, possono riferirsi al **campo di applicazione** della preparazione: ad esempio “**uso esterno**”, “**uso interno”, “gocce nasali”**, alla natura della forma farmaceutica: ad esempio “**agitare prima dell’uso, “mescolare prima dell’uso”;** alla natura del preparato: “utilizzare solo se limpido”, “utilizzare entro 4 settimane dall’apertura”.
- **Precauzioni d’uso:** sono tutte quelle indicazioni che possono aiutare un corretto utilizzo della preparazione, nel campo della conservazione: ad esempio “tenere lontano da fonti di calore”, “infiammabile”, “**conservare a temperatura +2 +8°C**” o nel campo della sicurezza: ad esempio “tenere fuori della portata dei bambini”, “tossico”.

Oltre a questi elementi specificatamente menzionati nell’articolo 10 del DM è opportuno riportare anche la quantità di prodotto o di dosi forma (ad esempio cartine, capsule) presenti nella confezione e le eventuali diciture in relazione alla presenza di sostanze soggette a discipline specifiche quali sostanze ad azione stupefacente o psicotropa (“soggetto alla disciplina DPR 309/90 tabella n°....) o sostanze dopanti (contiene sostanze il cui impiego è considerato doping ai sensi della legge 376/2000).

Preparazione Officinale:

La disciplina di vendita (SOP, RR, RNR, RMR) si ricava dalle tabelle 4 e **5** della FU;
L’etichetta di una preparazione officinale si differenzia da quella magistrale per gli aspetti legati alla mancanza di prescrizione iniziale; di conseguenza, fermi restando gli altri punti indicati al paragrafo precedente, deve recare le seguenti informazioni:

- **Denominazione della preparazione :** come da monografia relativa in FU
- **Numero progressivo** : è il numero assegnato al lotto preparato e che si riferisce al foglio di lavorazione relativo. Le etichette di tutte le confezioni in cui tale lotto è stato ripartito devono riportare il medesimo numero.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

- **Nome del medico:** Non previsto nelle preparazioni officinali dispensabili senza ricetta; qualora invece la preparazione sia soggetta alla vendita su presentazione di ricetta medica (sostanze presenti nelle tabelle 4 e 5 della FUI XII°), è necessario scrivere il nome del medico prescrittore.
- **Nome del paziente**: si opera come al punto precedente, apponendo il nome o le iniziali del paziente in caso di presentazione di ricetta medica.
- **Prezzo praticato:** non è obbligatoria la sua presenza, poiché è previsto espressamente solo per i preparati magistrali ma è utile specificarlo, **Il prezzo da applicare è libero e si può apporre in etichetta in cifra unica; ci si può ispirare alla tariffa diminuendo l'onorario del 30-40 %**

L'etichetta del preparato erboristico deve riportare la dicitura "preparato erboristico" o simile, le indicazioni d'uso e ogni altro dato (n. del foglio di lavorazione, data di preparazione e limite di utilizzazione, eccetera) ma, non deve in alcun modo riportare indicazioni terapeutiche, né ingenerare nel consumatore l'equivoco che si tratti di un medicinale; il prezzo di questi preparati, riportato in cifra unica sulla confezione, non deve essere calcolato applicando la Tariffa Nazionale dei Medicamenti, ma è a discrezione della farmacia.

CONSERVAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE (Art. 11)

Le ricette ripetibili, non ripetibili ed i fogli di lavorazione devono essere conservati per (almeno) 6 mesi, ad eccezione delle seguenti preparazioni:

- Le ricette contenenti prescrizioni di preparazioni e sostanze stupefacenti appartenenti alle tabelle I, II, III, IV devono essere conservate per cinque anni dall'ultima registrazione sul registro di entrata e uscita.

- Medicinali veterinari per animali destinati all'alimentazione umana (triplice copia, validità 7 giorni lavorativi) da conservare per 5 anni separatamente da quelle per uso umano, dopanti da conservare almeno per 6 mesi (cioè 31 luglio) dopo l'invio dei dati riassuntivi delle quantità impiegate e vendute nell'anno precedente (da effettuarsi entro il 31 gennaio di ogni anno).

I flaconi vuoti di materie prime e relativi certificati di analisi devono essere conservati per sei mesi dall'ultimo utilizzo della materia prima che vi era contenuta.

E' bene precisare e ribadire ancora una volta, che il fine ultimo delle Norme di Buona Preparazione del decreto 18 novembre 2003, è quello di permettere da una parte una uniformità nella gestione delle preparazioni in tutto il territorio nazionale, e dall'altra di garantire la qualità della preparazione stessa.

Un qualunque sistema di "qualità" ha tra i principi quello di "scrivere ciò che si fa e fare ciò che è scritto". E' su questo principio che si determina l'esigenza di avere ampia documentazione che serva a dimostrare nel tempo il rispetto di quanto disposto dalla norma. Quindi la ricetta medica (o copia di essa), con i dati in essa riportati, il foglio di lavorazione, l'etichetta, o comunque le indicazioni in essa riportate, così come la documentazione che garantisca la qualità delle materie prime, deve essere conservata per un tempo sufficiente a garantire la "tracciabilità", per una eventuale verifica successiva, delle operazioni relative alla preparazione eseguite e delle sostanze

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

utilizzate per tali preparazioni. E' opportuno precisare che per i fogli di lavorazione, i sei mesi per la conservazione, decorrono dalla data limite di utilizzo della preparazione.

Documentazione delle materie prime. Nella precedente edizione delle NBP, si consigliava, senza peraltro costituire un obbligo, la tenuta di un registro delle materie prime su cui annotare i dati tecnici relativi alle sostanze; nell'attuale versione delle NBP il termine "registro delle materie prime" è stato abolito proprio in quanto in passato motivo di equivoci in sede ispettiva.

È, comunque, rimasto l'obbligo della documentazione delle sostanze che può essere realizzata conservando ordinatamente i certificati di analisi corredati dai seguenti dati: data di arrivo, quantità acquistata, nome del fornitore. Dati, rilevabili dal documento di trasporto (ddt) che consentono la rintracciabilità delle sostanze stesse, quindi, può essere sufficiente spillare il ddt al certificato di analisi o annotarvi i dati richiesti.

Per garantire la tracciabilità è necessario attribuire al certificato di analisi lo stesso numero progressivo apposto sul contenitore della sostanza, mentre le farmacie, che seguono le procedure accreditate dalla FOFI, attribuiscono al certificato un numero o un codice alfanumerico o altro sistema che consenta di collegarlo senza equivoci alla sostanza di pertinenza. Come detto la documentazione (certificato di analisi con i dati aggiunti o con il ddt) si conserva per sei mesi successivi all'ultima utilizzazione insieme al contenitore vuoto.

Qualora la materia prima non sia terminata, ma abbia raggiunto la data di rititolazione, la documentazione si conserva in vista di una possibile "rivalidazione" della stessa.

Qualora, invece, si decida di smaltirla, la documentazione può essere eliminata se sono trascorsi più di sei mesi dall'ultimo impiego in un preparato allestito in farmacia.

DECRETO MINISTERIALE 24 OTTOBRE 2006

Nel caso di sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e delle pratiche mediche, il cui impiego è considerato doping, ai sensi dell'articolo 2 della legge 14 dicembre 2000, n. 376, utilizzati nelle preparazioni estemporanee, i farmacisti sono tenuti a trasmettere, esclusivamente in modalità elettronica, entro il 31 gennaio di ogni anno al Ministero della salute i dati riferiti all'anno precedente relativi alle quantità utilizzate e vendute di ogni singolo principio attivo vietato per doping, a partire dall'anno 2006, secondo le modalità indicate sul sito internet del Ministero della salute all'indirizzo: www.ministerosalute.it.

Non sono soggetti a trasmissione i dati relativi alle:

3. quantità di alcool etilico utilizzate, ai sensi del decreto 19 maggio 2005 citato in premessa;
4. quantità di mannitolo utilizzate per via diversa da quella endovenosa e quantità dei principi attivi di cui alla classe S9 – Corticosteroidi, utilizzati per le preparazioni per uso topico, ivi comprese quelle per uso cutaneo, oftalmico, auricolare, nasale ed orofaringeo, ai sensi del decreto 3 febbraio 2006 citato in premessa.

Il farmacista è tenuto a conservare, in originale o in copia, le ricette o i fogli di lavorazione che giustificano l'allestimento di tutti i preparati contenenti sostanze vietate per doping soggetti a trasmissione dei dati per sei mesi, a decorrere dal 31 gennaio dell'anno in cui viene effettuata la trasmissione dei dati.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

PRODOTTI ERBORISTICI SALUTARI

Il decreto dirigenziale 26 luglio 2019 modifica l'allegato 1 introducendo una avvertenza addizionale, alla luce delle attuali evidenze scientifiche, per l'etichettaura di integratori alimentari contenenti sostanze, preparati ed estratti di piante del genere Curcuma.

L'elenco è affiancato dalle indicazioni di riferimento per gli effetti fisiologici delle linee guida ministeriali in materia, che non fanno parte del DM 10 agosto 2018 e successive modifiche e che sono state ridotte per le piante del genere Curcuma.

Resta fermo che sostanze, preparati ed estratti ottenuti dalle piante elencate ma privi di una storia di consumo significativo si configurano come novel food ai sensi del regolamento (UE) 2015/2283.

Per i prodotti di tipo erboristico/salutare, l'etichetta non deve:

4. Riportare indicazioni di tipo **"terapeutico"**
5. Ingenerare nel consumatore l'equivoco che si tratti di un medicinale.

- Le preparazioni di erbe e loro derivati, destinate all'**uso interno**, in base alla loro **composizione** e **presentazione**, possono ricadere nelle seguenti categorie:
    - Alimenti,

1) Integratori alimentari,

2) Alimenti funzionali (nutraceutici)

3) Prodotti dietetici

4) Preparati erboristici

5) Medicinali magistrali o officinali

B) Le preparazioni di erbe e loro derivati, destinate all'**uso esterno**, in base alla loro **composizione** e **presentazione**, possono ricadere nelle seguenti categorie:

- ✗ Disciplina dei cosmetici
- ✗ Galenici officinali e magistrali
- ✗ Medicinali vegetali tradizionali
- ✗ Medicinali per i quali è prevista un A.I.C non semplificata

Ricordiamo che il farmacista può allestire senza richiedere l' Autorizzazione alla produzione/confezionamento di integratori alimentari, preparati erboristici di cui alla lista BELFRIT, siano essi mono componenti, estemporanei o prodotti come multipli e senza notificarli al Ministero della salute.

Tali preparazioni andranno eseguite secondo le N.B.P.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

ESEMPIO di etichetta di tipo erboristico officinale:

Farmacia Dr.
Via _____, n°___ tel _____
Prep. n. ___ del ____ utilizzare entro _____
Composizione_____
Quantità dispensata o numero di dosi forma ____
Modalità d'uso _____
Posologia _____
Informazioni _____
Eventuali reazioni avverse _____
Prezzo _____ Utilizzate entro il _____

Bisogna sempre predisporre un foglio di lavorazione
Il numero di preparazione è il numero attribuito al foglio di lavorazione che va sempre eseguito anche se si tratta di una preparazione singola.
La data di preparazione è quella del foglio di lavorazione
La data limite di utilizzazione si calcola seguendo il criterio delle NBP

Quantità dispensata o numero di dosi forma:

- Nel caso delle dosi forma (ad esempio capsule) si riporta il numero
- Nel caso di gocce, sciroppi, tisane, ecc. si riporta la quantità contenuta espressa in grammi

Indicazioni d'uso:

- ***Lassativo*** – per coadiuvare le funzioni fisiologiche del transito intestinale
- ***Diuretico*** – per coadiuvare le funzioni fisiologiche dell'eliminazione dell'acqua
- ***Sedativo*** – per contrastare gli stati di stress
- ***Ipnotico*** – per favorire la funzione fisiologica del sonno
- ***Coleretico*** – per coadiuvare le funzioni fisiologiche digestive favorendo l'eliminazione della bile
- ***Dimagrante*** – per coadiuvare un idoneo regime dietetico per la perdita di peso
- ***Antidispeptico*** - per coadiuvare le funzioni fisiologiche della digestione

Posologia:

Esempio:
1 – 3 capsule al giorno, preferibilmente dopo i pasti
9. 1 cucchiaio tre volte al giorno lontano dai pasti
10. 40 gocce 10' prima dei pasti principali
11. 1 cucchiaio di tisana nel contenuto di una tazza da tè di acqua bollente in recipiente chiuso lasciando in infusione per almeno 5'; filtrare ed eventualmente dolcificare

Informazioni:

Esempio:
- Conservare lontano da fonti di calore
- Conservare al riparo dalla luce
- Tenere lontano dalla portata dei bambini
- Contiene alcool
- Contiene zucchero
- Non assumere contemporaneamente a …

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

Eventuali reazioni avverse:
Per ogni sostanza elencata nella lista BELFRIT, quando necessario sono evidenziate delle avvertenze che vanno indicate in etichetta.

Prezzo:

- Va obbligatoriamente riportato sul confezionamento e indicato in cifra unica
- Non si applica la Tariffa Nazionale poiché non si tratta di medicinale
- Può essere liberamente fissato dalla farmacia in base a:
- Regole di mercato
- Raddoppio del prezzo delle materie prime con aggiunta del costo dell'eccipiente
- Tariffate come nel caso di un medicinale riducendo poi l'onorario del 30-40%

FOGLIO DI LAVORAZIONE DEI PREPATATI ERBORISTICI:

Esempio (Gocce) :

Data _____ n. ____
Quantità totale allestita: 3.000 ml

Sostanze	Quantità
Fucus TM	1.000 ml
Tarassaco TM	1.000 ml
Betulla TM	1.000 ml

Il preparato è stato ripartito in 30 flaconi contagocce da 100 ml
Da utilizzare entro sei mesi dalla data di preparazione

Firma del preparatore

PERSONALE

Il personale addetto alla preparazione dei medicinali nel laboratorio della farmacia deve avere la qualifica e la competenza necessarie e deve essere sempre aggiornato.

Il responsabile di ciascuna preparazione è un farmacista,

Compiti e responsabilità devono essere attribuiti in modo chiaro e per iscritto.

Devono essere stabiliti dei programmi dettagliati che prevedano delle procedure di istruzione ai compiti specifici assegnati al personale che opera nel laboratorio.

CONTRATTI ESTERNI

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

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

Non viene considerato contrattista esterno il farmacista professionista o il tecnico che in qualità di consulente presta la sua opera all'interno della farmacia in attività connesse con la preparazione

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)

estemporanea di medicinali. Egli è tenuto a ottemperare alle procedure esistenti nella farmacia. Come nel caso dei contrattisti esterni, il responsabile generale della farmacia ha la responsabilità di scegliere il professionista o tecnico consulente e di controllare il suo operato.

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

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

I requisiti specifici dipendono dal settore di attività e sono oggetto del contratto tra farmacia committente e contrattista esterno.

© Farmacia Dr. Paolo Bongiorno Via Vittorio Veneto 17/19 92026 Favara (AG)