



SIFO - Società Italiana di Farmacia
Ospedaliera e dei servizi farmaceutici
delle aziende sanitarie

Il Sussidiario dello Specializzando: vademecum alla formazione specialistica in Farmacia Ospedaliera

TOMO 3: Galenica Clinica

A cura dell'AREA GIOVANI SIFO Quadriennio 2020-2024

70 anni al fianco del farmacista 70 anni al fianco del farmacista

innovazione **S**cientifica
costante **I**nformazione
alta **F**ormazione
Obiettivi ambiziosi

A cura dell'AREA GIOVANI SIFO

Responsabile del progetto: Dott.ssa Chiara Lamesta, Coordinatore Area Giovani Quadriennio 2020- 2024

Revisione a cura di :

- Presidente SIFO Quadriennio 2020-2024 Dr. Arturo Cavaliere
- Direttore CURF - Comitato Scientifico Unico di Ricerca e Formazione Quadriennio 2020- 2024, Dr.ssa Emanuela Omodeo Salè
- Area scientifico-culturale SIFO GALENICA CLINICA (in ordine alfabetico): Dr.Gabriele Bagaglini, Dr. Nicola Nigri e Dr. Davide Zanon (Coordinatore dell'Area - Quadriennio 2020-2024).

Dati aggiornati a Agosto 2024.

La versione PDF del presente “Il Sussidiario dello Specializzando: vademecum alla formazione specialistica in Farmacia Ospedaliera TOMO 3” è gratuitamente scaricabile dalla sezione Area Giovani del sito SIFOWEB <https://www.sifoweb.it/area-giovani>

PREFAZIONE ALLA TERZA EDIZIONE

A Cura Del Presidente SIFO

Obiettivo di questo terzo racconto sull'evoluzione del ruolo del farmacista ospedaliero nel Sistema Sanitario Nazionale (SSN) è di mettere in luce il significato ed il valore della sua funzione nella promozione e nella garanzia della salute dei cittadini.

In una sanità che è cambiata e che cambia profondamente, con una ridefinizione sia del rapporto dei cittadini con la salute, sia delle modalità di finanziamento e accesso ai servizi sanitari, è importante considerare e dare valore al ruolo del farmacista ospedaliero in ambito galenico, garantendo qualità ed appropriatezza delle cure.

L'occasione del progetto editoriale promosso dall'Area Giovani SIFO 2020-2024 permette poi di considerare un punto di vista specifico sull'evoluzione del Servizio sanitario italiano, in cui siano ben visibili e riconoscibili gli aspetti di galenica clinica che rappresenta una componente importante della professione del farmacista ma, soprattutto, un processo fondamentale per garantire ai pazienti critici, sia adulti sia pediatrici, un accesso sicuro, appropriato e tempestivo alle terapie farmacologiche personalizzate. Grazie ad essa è spesso possibile risolvere rilevanti problemi clinici relativi alle indisponibilità e carenze.

La Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) ha sempre creduto che questa attività fosse assolutamente indispensabile e di forte impatto clinico e per questo motivo nell'ultimo tomo del progetto "Il Sussidiario dello Specializzando" si è messa in luce l'attuale specificità di tale ruolo, in cui, a fronte della sempre più stringente necessità della mediazione tra le diverse esigenze sistemiche e quelle dei singoli cittadini, risulti comunque centrale la funzione del farmacista ospedaliero come garante della sicurezza e del diritto alle cure personalizzate dei pazienti.

Nel racconto per tappe nel quadriennio 2020-2024 sono quindi stati richiamati gli aspetti centrali di questo percorso di formazione specialistica del farmacista ospedaliero che lega insieme evoluzione del SSN e trasformazione del paziente e del suo rapporto con il sistema delle cure.

In questo tomo ritroviamo riferimenti ai principi fondanti dalle Norme di Buona Preparazione per la realizzazione di preparazioni in area sterile, al *pharmaceutical compounding* di preparazioni non sterili, riconosciamo nel terzo tomo anche la nuova attenzione a temi di assoluta rilevanza, quali le terapie innovative (Cart T), terapie enzimatiche e la Radiofarmacia, concetti alla base per la promozione della qualità dell'assistenza sanitaria.

Un altro significativo argomento posto in risalto in questa edizione è la guida sulla definizione delle dosi, con sezioni dedicate all'età adulta e pediatrica, cercando di mettere in relazione maggiormente la pratica quotidiana con il calcolo della dose e posologia.

Analogamente alle precedenti, anche questa edizione è caratterizzata da un progetto grafico molto chiaro ed equilibrato che ne facilita la consultazione e la lettura.

Auguro a tutti una buona lettura con la speranza che il grande impegno profuso da autori e revisori possa contribuire a fornire agli studenti in formazione specialistica, un sicuro riferimento e valido compendio al loro percorso di studi.

Dr. Arturo Cavaliere

PRESIDENTE SIFO QUADRIENNIO 2020-2024

Introduzione

Il terzo volume del “Sussidiario dello Specializzando” ideato e realizzato dall’Area Giovani 2020-2024 con il supporto dell’Area Scientifico Culturale Galenica Clinica coordinata dal Dr. Davide Zanon, vuole rappresentare il valore della funzione del farmacista ospedaliero nell’approccio alla galenica clinica, che da anni caratterizza la nostra professione.

Il progetto editoriale si propone di essere una risorsa di apprendimento complementare, senza ambizione di sostituirsi ai testi accademici tradizionali. L’obiettivo è quello di illustrare in modo chiaro e sistematico le varie operazioni necessarie per la realizzazione di un preparato galenico. Spesso queste procedure vengono percepite come complesse e poco pratiche, ma attraverso un approccio concreto e facilmente comprensibile, il progetto intende rendere tali informazioni accessibili e utili per i giovani studenti. In questo modo, gli studenti potranno utilizzare queste indicazioni come riferimento quotidiano, facilitando il loro percorso di apprendimento e la loro autonomia pratica nel campo della galenica.

In ogni capitolo abbiamo cercato di creare un legame più forte tra la teoria del calcolo e la sua applicazione pratica, affinché il lettore possa comprendere meglio il valore e l’utilità di ciò che sta studiando. Questa edizione si propone non solo di chiarire gli obiettivi formativi e di orientare l’attenzione degli studenti, ma anche di offrire strumenti che facilitino l’autovalutazione al termine della lettura.

Un’ulteriore novità è rappresentata da un approccio progressivo alla risoluzione dei problemi di calcolo, presentato nell’Introduzione. Questo metodo graduale è pensato per supportare gli studenti nel loro percorso di apprendimento, aiutandoli a sviluppare una maggiore comprensione dei concetti e a costruire fiducia nelle proprie capacità. Con l’obiettivo di rendere l’apprendimento più accessibile e coinvolgente, speriamo che queste modifiche contribuiscano a un’esperienza educativa più gratificante e significativa.

Il layout di questo manuale è concepito per facilitare l’approccio del lettore al calcolo farmaceutico.

La struttura del libro è divisa in tre parti:

1. **Guida all’utilizzo delle unità di misura:** Questa sezione serve a fornire le basi necessarie per affrontare i calcoli farmaceutici, con un focus particolare sulla conversione tra diverse unità.
2. **Applicazioni pratiche in ambito farmaceutico:** Qui vengono esplorate diverse applicazioni pratiche, utilizzando esempi aggiornati che riflettono le ultime innovazioni farmaceutiche, come la biotecnologia, le terapie CART e le terapie enzimatiche.
3. **Struttura didattica e risorse aggiuntive:** Ai capitoli principali si affiancano elementi pensati per favorire l’apprendimento, come le “Considerazioni speciali” che evidenziano l’importanza di determinati calcoli applicabili a specifiche situazioni cliniche, oltre a sezioni “Keep in mind” che forniscono riepiloghi utili. Inoltre, i “Casi clinici” offrono l’opportunità di applicare le conoscenze in scenari pratici, facilitando l’esperienza formativa dello studente.

In aggiunta al contenuto principale, il manuale include due appendici: una dedicata alle opportunità di formazione nel campo farmaceutico e l’altra contenente prove pratiche di concorso, utili per valutare le competenze acquisite.

Ci auguriamo che questo manuale rappresenti un valido strumento per i giovani farmacisti ospedalieri, semplificando le sfide che affrontano durante la loro formazione.

Dr.ssa Chiara Lamesta

COORDINATORE AREA GIOVANI QUADRIENNIO 2020-2024

CAPITOLO 1. Galenica clinica : cos'è? (pag.7-39)

Autori : Drssa Chiara Lamesta*, Drssa Francesca DeCannas*, Drssa Mariagiovanna DelPizzo*,
Drssa Elena Tratta*, Drssa Domenica Cambareri*, Drssa Alessandra Salierno*, Drssa Paola
Volpi***

*AREA GIOVANI SIFO

**S.C. Clinical Trial Center e Studi di Fase I, Ricerca e Innovazione , ASST Spedali Civili (Regione Lombardia)

*** Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Parma

1.1 Introduzione

1.2 NORME DI BUONA PREPARAZIONE (NBP)

1.3 FARMACOPEA EUROPEA

1.3.1 USP CAPITOLO 795: GALENICA MAGISTRALE NON STERILE

1.3.2 CAPITOLO 797 USP: GALENICA MAGISTRALE STERILE

1.4 ALBERO DECISIONALE SIFO-SIFAP

1.5 STANDARD TECNICI DI GALENICA ONCOLOGICA

1.6 D.lgs. 81/2008 - Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro (G.U. n. 101 del 30 aprile 2008)

1.7 DM 5 AGOSTO 1999 “Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE.”

1.8 DECRETO LEGISLATIVO 6 novembre 2007 n.200 (in Suppl. ordinario n. 228 alla GU 9 novembre, n. 261). - Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché' requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

1.9 Risoluzione CM/Res Ap (2016) 1 e Risoluzione CM/Res (2016) 2 (medicinali parenterali).

1.10 RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE 19 – MANIPOLAZIONE DI FORMA FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI

CAPITOLO 2. Galenica non sterile (pag.40-60)

Autori : Drssa Elena Tratta*, Dr.Carlo Crespini**, Drssa Denise Bazzani**, Drssa Silvia Berlinghini**, Drssa Angela Davino**

* S.C. Clinical Trial Center e Studi di Fase I, Ricerca e Innovazione, ASST Spedali Civili (Regione Lombardia)

**AREA GIOVANI SIFO

2.1 Gestione delle materie prime

2.1.1 Approvvigionamento

- 2.1.2 Accettazione
- 2.1.3 Stoccaggio ed eliminazione
- 2.1.4 Scheda tecnica, certificato di analisi e schede di sicurezza
- 2.2 Strumentazione di laboratorio
 - 2.2.1 Gestione e manutenzione
 - 2.2.2 Vetreria
- 2.3 Forme Farmaceutiche
 - 2.3.1 Forme Farmaceutiche a dose unica
 - 2.3.2 Forme farmaceutiche per uso topico
 - 2.3.3 Preparazioni farmaceutiche liquide – soluzioni e sospensioni
 - 2.3.4 Reagenti
- 2.4 Allestimento e preparazione sostanze pericolose
 - 2.4.1 Dispositivi di protezione individuale (DPI) e collettiva (DPC)
 - 2.4.2 Sanificazione ambientale
 - 2.4.3 Controllo di processo e verifica a fine allestimento
- 2.5 Tariffazione
- 2.6 Manuale della qualità

CAPITOLO 3. Galenica sterile (pag.61-136)

Autori : Drssa Assunta Staiano*, Drssa Chiara Della Costanza*, Dr.ssa Elena Tratta**, Drssa Mariagiovanna DelPizzo*, Dr.ssa Ester Belvedere*, Drssa Mariasole Giurin*, Dr. Giovanni DiNardo*

*AREA GIOVANI SIFO

**S.C. Clinical Trial Center e Studi di Fase I, Ricerca e Innovazione , ASST Spedali Civili (Regione Lombardia)

- 3.1 Come riconoscere le sostanze pericolose e non pericolose
- 3.2 Prevenzione errori di terapia con farmaci antineoplastici (Raccomandazione Ministeriale n°14)
- 3.3 UFA e Centralizzazione
- 3.4 Caratteristiche ambientali
- 3.5 Stoccaggio
- 3.6 Gestione del personale, ambienti, devices
- 3.7 Controllo finale quali-quantitativo
- 3.8 Stabilità fisica e microbiologica dei preparati
- 3.9 Dispositivi Medici per le preparazioni sterili
 - 3.9.1 Tipologia e Compatibilità
- 3.10 Anticorpi Monoclonali
- 3.11 Intravitreali
- 3.12 Colliri

- 3.13 Antivirali
- 3.14 Terapie enzimatiche
- 3.15 Terapie innovative (CAR-T)
- 3.16 Prodotti geneticamente modificati (MOGM)
- 3.17 Nutrizione parenterale Totale (NPT)
- 3.18 Farmaci sperimentali
- 3.19 Radiofarmaci

Appendice A: “Dalla Teoria alla Pratica” (pag.137-170)

Appendice B: “Quaderno dei compiti” (pag.171-173)

Galenica clinica : cos'è?

1 Introduzione

Nel caso in cui non sia possibile soddisfare un'esigenza prescrittiva utilizzando un medicinale industriale, la preparazione estemporanea di medicinali rappresenta l'unica possibilità terapeutica per un paziente.

Si pensi ad esempio a popolazioni "particolari", come bambini e anziani, per le quali è necessario utilizzare dosaggi non standardizzati, o da variare nel tempo, oppure quando le caratteristiche chimico-fisiche del principio attivo non consentono la preparazione industriale, oppure ancora in presenza di allergie o intolleranze a eccipienti di uso comune (lattosio, glutine).

In tutti questi casi è importante il ruolo del farmacista quale professionista sanitario d'unione tra sistema sanitario, medico e paziente, come ricordato anche nel position paper SIFO-SIFAP "Formule Magistrali".

Il ruolo del farmacista risulta fondamentale per contribuire alla valutazione del rischio/beneficio connesso alla preparazione galenica, in relazione alla situazione clinica del paziente, valutando, con il medico prescrittore, se sia più rischioso non somministrare la terapia oppure utilizzare un preparato magistrale.

Il farmacista che si occupa di preparazioni galeniche deve conoscere e implementare i contenuti di un quadro normativo intrinsecamente complesso, costituito da indicazioni nazionali, europee e da Linee Guida redatte da società scientifiche.

Ai sensi dell'art. 5 della L. n. 94/1998 (cd. "Legge di Bella"), il medico può prescrivere principi attivi purché:

- descritti in una Farmacopea dei paesi dell'UE;
- contenuti in medicinali industriali con AIC italiana ed europea;
- contenuti in medicinali la cui AIC è stata revocata per motivi non attinenti a rischi possibili del principio attivo;
- per uso orale contenuti in prodotti non farmaceutici regolarmente in commercio in un paese della UE;
- per uso esterno contenuti in cosmetici regolarmente in commercio nella UE.

Il primo riferimento normativo, contenuto nella Farmacopea e costantemente aggiornato, è costituito dalle Norme di Buona Preparazione, che forniscono indicazioni operative da seguire nell'allestimento di preparati sia magistrali che officinali.

1.2 NORME DI BUONA PREPARAZIONE (NBP)

Le Norme di Buona Preparazione (NBP) nascono con lo scopo di garantire la qualità come supporto imprescindibile all'efficacia e alla sicurezza del medicinale. Si applicano sia ai preparati magistrali (medicinali preparati sulla base di una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente) sia ai preparati officinali (medicinali preparati in base alle formulazioni presenti in Farmacopea) allestiti presso un laboratorio galenico presente in farmacia sia essa di comunità o ospedaliera. La farmacia che esegue preparati non sterili può non ottemperare in parte a quanto previsto dalle NBP, tuttavia

l'intero processo deve essere standardizzato e riproducibile; ciò ha portato alle procedure "semplificate" introdotte con il DM 18.11.03.

La qualità, l'efficacia e la sicurezza delle preparazioni galeniche allestite in farmacia non dipendono solo dalla professionalità del farmacista preparatore, ma anche dall'accuratezza e dal costante controllo che lo stesso dedica al lavoro di allestimento del medicinale in tutte le sue fasi. È pertanto necessario un sistema di pianificazione e di gestione che garantisca il controllo continuo e che documenti ogni fase del lavoro svolto dalla farmacia.

È previsto che la farmacia utilizzi procedure scritte per la gestione del laboratorio. Tali procedure sono state elaborate dalla Società Italiana Farmacisti Preparatori (SIFAP), dalla Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO) e dall'Associazione Farmaceutici Industria (AFI) e successivamente accreditate dalla FOFI.

La buona pratica di preparazione dei medicinali in farmacia si basa sui seguenti principi:

- Adeguatezza delle risorse strutturali, strumentali, umane, organizzative e gestionali
- Qualità delle materie prime
- Controllo costante e documentato sulle fasi di lavoro
- Manutenzione, calibrazione e aggiornamento della strumentazione
- Identificazione delle responsabilità
- Aggiornamento continuo e specifico del personale

Il personale

Il personale addetto alla preparazione dei medicinali nel laboratorio della farmacia deve avere la qualifica e le competenze necessarie. Il responsabile delle preparazioni galeniche è sempre il farmacista che può delegare una parte delle operazioni più semplici e ripetitive al personale tecnico o ad eventuali tirocinanti che devono comunque operare sotto la sua diretta supervisione e responsabilità "*in vigilando*". In ogni caso il personale tecnico e i tirocinanti possono essere adibiti solo a compiti già convalidati, ben individuati e limitati e devono essere debitamente istruiti nelle loro mansioni in modo da comprenderne l'importanza ai fini della qualità.

Il numero di persone che operano all'interno di un laboratorio galenico deve essere congruo al carico di lavoro, durante le operazioni di allestimento il personale deve indossare indumenti adatti e dispositivi di protezione individuale se previsti dalla scheda di sicurezza o dalla tipologia di preparato. Ogni figura professionale che opera all'interno del laboratorio galenico ha compiti e responsabilità definiti in maniera scritta dal farmacista responsabile.

La qualità dei medicinali preparati in farmacia deriva dalla capacità del farmacista addetto che, pertanto, va incoraggiato ad approfondire le proprie conoscenze seguendo corsi di aggiornamento e seminari specifici, disponendo di testi scientifiche di pubblicazioni tecniche che gli consentano una continua formazione post-universitaria e ricorrendo, se necessario, alla consultazione e al confronto con colleghi già esperti.

Il laboratorio e le apparecchiature

La zona destinata all'allestimento di preparazioni galeniche deve essere separata o deve poter essere isolata con idonea compartimentazione per evitarne l'attraversamento durante le operazioni di preparazione. Durante le attività di preparazione dei medicinali, l'accesso alla zona di lavoro deve essere controllato e riservato al solo personale addetto. 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.

Il laboratorio deve avere pareti, soffitto e pavimento di materiale non poroso, liscio, resistente, non sgretolabile e capace di sopportare l'acqua calda, il lavaggio con detergenti e l'eventuale sanitizzazione, deve disporre di un piano di lavoro di materiale inerte, resistente, di facile pulizia e disinfezione.

L'ambiente deve essere ben illuminato, a temperatura e umidità controllata e con un'appropriata ventilazione.

La pulizia del laboratorio deve avvenire regolarmente secondo procedure appropriate e, se le circostanze lo richiedono, si deve ricorrere alla sanitizzazione dell'ambiente.

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

Le strutture presenti devono essere conformi alla normativa vigente e devono rispondere ai requisiti richiesti dal sistema di assicurazione della qualità. Il laboratorio dovrebbe disporre di gruppi di continuità elettrica allo scopo di assicurare in condizioni di emergenza il continuo funzionamento di apparecchi che hanno un impatto sulla qualità della preparazione.

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

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

È obbligatorio disporre degli apparecchi e utensili previsti dalla Tabella n. 6 della Farmacopea, quali:

- Bilancia sensibile al mg della portata di almeno 500 g o in alternativa due distinte bilance, l'una sensibile al mg della portata di almeno 50 g e l'altra sensibile a 0,50 g della portata di almeno 2 kg.
- Bagnomaria od altra apparecchiatura idonea ad assicurare, nel riscaldamento, temperature fino a 100 °C.
- Armadio frigorifero in grado di assicurare le corrette condizioni di conservazione, compresi i limiti di temperatura quando previsti.
- Apparecchio per il punto di fusione.
- Corredo di vetreria chimica comune e graduata, sufficiente alla esecuzione delle preparazioni.
- Percolatore - Concentratore a vuoto.
- Incapsulatrice
- Comprimitrice
- Sistema di aspirazione per polveri (impropriamente chiamato cappa)
- Stampi o valve in plastica per ovuli e supposte
- Strumentazione e dispositivi necessari a garantire la sterilità delle preparazioni

Oltre agli apparecchi elencati, le farmacie devono essere fornite di tutti gli strumenti, utensili, materiali, prodotti e reattivi adeguati al numero ed alla natura delle preparazioni abitualmente eseguite e di idonee apparecchiature per il loro controllo da effettuare secondo le indicazioni della Farmacopea.

Le apparecchiature non devono alterare le sostanze con cui vengono a contatto, né contaminarle e dovrebbero essere facilmente smontabili per consentirne una regolare pulizia.

La vetreria e la strumentazione devono essere accuratamente pulite dopo ogni utilizzo, se necessario, disinfettate e sterilizzate, e devono essere conservati adeguatamente in apposita zona.

Tutti gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente controllati e calibrati.

Nelle preparazioni di medicinali sterili si deve usare solo vetreria sterile e parti sterili monouso oppure sterilizzate periodicamente mediante un trattamento convalidato.

Le farmacie che eseguono preparazioni iniettabili devono essere corredate anche del materiale, dell'attrezzatura e dell'apparecchiatura indispensabili alla preparazione e all'esecuzione di tutti i controlli previsti dalla Farmacopea per questa forma farmaceutica.

La documentazione da tenere in farmacia

Per assicurare la qualità delle preparazioni galeniche allestite in farmacia tutta documentazione deve essere scritta e fruibile o su sistema informatico oppure stampata e adeguatamente conservata. Essa riguarda:

1. I locali: deve essere disponibile la documentazione relativa all'idoneità dei locali e alla manutenzione periodica
2. Le apparecchiature: devono essere disponibili i manuali di istruzione per l'uso delle apparecchiature con la relativa documentazione di manutenzione e di convalida
3. Le materie prime, per ogni sostanza presente in farmacia deve essere disponibile la scheda con le seguenti informazioni:
 - Denominazione comune o nome chimico della sostanza
 - 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, 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
4. Le preparazioni magistrali e officinali già allestite in cui sono presenti le seguenti informazioni:
 - Data di preparazione

- Composizione quali-quantitativa completa, forma farmaceutica e posologia
- Numero di riferimento interno o numero di lotto delle sostanze utilizzate
- Riferimento alle procedure operative
- Data limite di utilizzazione
- Contenitore utilizzato
- Copia dell'etichetta
- Nome e firma del preparatore
- Risultati dei controlli di qualità
- Accettazione firmata 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 (se indicato)

Per i preparati officinali, invece, la documentazione deve anche riportare:

- Nome del preparato
- Numero di lotto e sua consistenza numerica

Tutta la documentazione deve essere datata e sottoscritta dal titolare o dal direttore o da un responsabile da lui appositamente nominato e deve essere conservata in un apposito archivio, protetto e accessibile soltanto al personale autorizzato oppure opportunamente catalogato in forma digitale e fruibile agli addetti ai lavori.

Le materie prime

La scelta delle materie prime (principi attivi, eccipienti e solventi) da impiegare deve tenere in considerazione il periodo entro il quale il prodotto deve essere utilizzato (deve essere indicato dal produttore) e le varie specifiche di qualità riportate nelle monografie della Farmacopea in vigore, in assenza delle quali si deve fare riferimento alle specifiche di qualità fornite dal produttore; da sottolineare che nella Farmacopea non è riportata alcuna indicazione sulla conservazione delle materie prime, l'unico riferimento valido è rappresentato dalle indicazioni che il produttore appone in etichetta.

Prima di acquistare una materia prima è necessario verificare la scheda tecnica proposta dal fornitore, all'interno della scheda devono essere presenti i seguenti dati:

- La provenienza e il nome del produttore
- Il lotto di produzione
- La data limite di utilizzazione o di rititolazione
- L'indicazione dell'appartenenza allo stesso lotto di produzione di tutta la quantità di materia prima fornita
- Il certificato di analisi
- Le condizioni di conservazione e di manipolazione
- Le eventuali impurezze presenti e la loro concentrazione

Dopo aver ricevuto l'ordine è responsabilità del farmacista la verifica della merce arrivata e la sua corretta l'identificazione.

Prima di effettuare una preparazione è necessario verificare la qualità e l'idoneità all'uso delle materie prime; il controllo comprende un'analisi quali-quantitativa del principio attivo e delle sostanze correlate, la cui concentrazione deve essere contenuta nei limiti di accettabilità menzionati dalle specifiche riportate in scheda tecnica.

È bene ricordare che, se viene superata la data limite di utilizzazione di una materia prima, questa può essere analizzata (rititolata), e se il titolo rientra nei limiti previsti, gli può essere assegnata una nuova data limite di utilizzazione che non deve essere superiore alla metà del periodo di validazione iniziale.

Le droghe vegetali devono essere fornite alla farmacia in confezione integra recante in etichetta:

- Denominazione della droga e nome botanico della pianta secondo il nome scientifico accettato dalla Farmacopea Ufficiale (FU)
- Luogo di origine della droga
- Se ottenuta da pianta spontanea o coltivata
- Data di raccolta, confezionamento e limite di utilizzazione
- Forma di presentazione della droga (ad esempio se polvere...)
- Titolo riferito ai principi attivi caratteristici, riportati nelle singole monografie

Le NBP prevedono che in farmacia sia presente la documentazione delle sostanze, ovvero che siano conservati ordinatamente, in forma cartacea, i dati rilevabili dal documento di trasporto che consentono la rintracciabilità delle sostanze stesse, e i certificati di analisi che devono riportare i seguenti dati:

- Denominazione comune e/o nome chimico della sostanza
- Quantità acquistata
- Data di arrivo
- Numero di lotto, nome del produttore e nome dell'eventuale distributore

Inoltre il certificato di analisi deve essere datato e sottoscritto dal responsabile di qualità del produttore e deve riportare le specifiche di qualità del produttore o quelle rispondenti ai requisiti di Farmacopea.

La documentazione (certificato di analisi con i dati aggiunti o con il ddt) deve essere conservata 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 deve essere conservata 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.

La preparazione

Dopo la prescrizione per un preparato magistrale, la preparazione rappresenta la fase più critica nel processo di gestione del farmaco; tutte le fasi del processo di allestimento e le istruzioni operative, comprensive dei calcoli da eseguire, devono essere riportate per iscritto e validate in una procedura operativa, precedentemente redatta, e la stessa deve essere aggiornata periodicamente, tutte le fasi dell'allestimento devono essere accuratamente descritte in un foglio di lavoro.

Nel caso di preparazioni officinali potranno essere sufficienti anche istruzioni più generiche; mentre devono essere impiegate, procedure particolari in caso di utilizzo di prodotti pericolosi o nocivi.

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

In ogni caso, prima di procedere con l'allestimento, si devono eseguire le seguenti verifiche e azioni preliminari:

- Valutare se si è in grado di eseguire la preparazione
- Controllare l'idoneità delle sostanze
- Verificare la composizione (dose, compatibilità e stabilità chimico-fisiche della formulazione)
- Verificare i contenitori che devono essere idonei alla preparazione
- Verificare che i locali e le attrezzature siano adeguatamente puliti e funzionanti
- Disporre di un abbigliamento idoneo alla preparazione
- Eseguire preventivamente tutti i calcoli numerici inerenti la preparazione al fine di stabilire le quantità esatte di prodotti da utilizzare, facendo particolare attenzione alle cifre significative

Nel caso di preparati magistrali è necessario verificare anche che la ricetta sia stata redatta correttamente (data di prescrizione, firma del medico, nome del paziente, eventuali formalismi compilativi se richiesti dalla normativa ecc..) e che la composizione prescritta non presenti incompatibilità chimico-fisiche o iperdosaggi secondo quanto riportato nella Tabella n. 8 della FU; in caso di iperdosaggio è necessaria la dichiarazione di assunzione di responsabilità da parte del medico. La FU precisa che in caso di principi attivi non presenti di Tabella n. 8, il farmacista dovrebbe fare riferimento al "dosaggio massimo" indicato per il medicinale registrato che lo contiene alla concentrazione più elevata.

Durante l'allestimento, le operazioni di preparazione non devono essere interrotte per assolvere altri compiti, lo stesso operatore non può eseguire preparazioni diverse contemporaneamente e qualora più operatori operassero in contemporanea nello stesso ambiente dovranno essere adottate tutte le precauzioni al fine di evitare possibili contaminazioni crociate, compresi eventuali controlli sui prodotti finiti.

Il controllo di qualità del preparato

Per i preparati magistrali i controlli di qualità sul prodotto finito possono essere limitati a semplici operazioni di verifica e in ogni caso devono essere garantiti anche i limiti di accettabilità, di norma entro il 10% del dichiarato.

I controlli sul prodotto finito devono essere eseguiti da una persona diversa da quella che ha effettuato

la preparazione, con formazione ed esperienza lavorativa documentate.

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

I controlli da effettuare sul prodotto finito sono i seguenti:

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite
- Controllo dell'aspetto
- Controllo del confezionamento e della sua tenuta
- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta e dell'indicazione sulle modalità di conservazione e di vendita
- Nel caso di soluzioni si deve controllare l'aspetto, l'assenza di particelle visibili ad occhio nudo e il pH
- Nel caso di emulsioni o sospensioni si deve controllare l'aspetto del preparato e la ridispersibilità delle fasi
- Nel caso di forme farmaceutiche a dose unica si deve controllare la quantità o il numero di dosi forma da dispensare e l'uniformità di massa che non deve discostarsi dal \pm il 10 % del peso medio del campione prescelto (nel caso delle capsule il controllo dell'uniformità di massa si effettuerà sulle capsule piene).

Per i preparati officinali, oltre ai controlli appena descritti, è necessario verificare che siano rispettate le specifiche di Farmacopea. Ciò non implica che sia obbligatorio effettuare l'insieme dei saggi di ciascuna monografia; si possono utilizzare infatti metodi alternativi a condizione che permettano di decidere, senza equivoci, che le norme di Farmacopea sarebbero state soddisfatte qualora fossero stati usati i metodi ufficiali.

Inoltre per queste preparazioni è opportuno conservare un campione significativo per ogni lotto preparato per eventuali verifiche, almeno per un tempo pari al 20% oltre il limite di validità della preparazione stessa.

Nel caso di forme farmaceutiche solide orali officinali di composizione quali-quantitativa uguale a quella di un medicinale soggetto ad AIC, è necessaria la verifica della dissoluzione in vitro paragonata a quella del "prodotto innovativo"; da questo saggio sono esentate le forme farmaceutiche solide solubili in acqua come, ad esempio, le compresse effervescenti o i granuli solubili.

Per quanto riguarda i preparati magistrali ed officinali sterili, devono essere soddisfatti il saggio di sterilità ed il saggio delle endotossine batteriche, qualora prescritti nella relativa monografia. Per i preparati che vengono invece somministrati entro i limiti temporali definiti dal sistema convalidato non è richiesto il saggio di sterilità, tuttavia i metodi di allestimento devono assicurarne la sterilità.

Il confezionamento

Il contenitore primario deve essere conforme ai requisiti previsti dalla Farmacopea in vigore, deve essere idoneo alle caratteristiche della preparazione e in grado di garantire la qualità del preparato per tutto il suo periodo di validità, deve essere certificato dal fabbricante, deve consentire un agevole e razionale prelievo da parte del paziente, in alcuni casi potrà essere sigillato (esempio blister o bustine)

e dovrebbe avere una chiusura a prova di bambino.

Sotto il profilo tecnico il contenitore primario deve essere pulito prima dell'impiego con un programma che prevede il risciacquo con acqua deionizzata, l'asciugatura ed eventualmente la disinfezione e la sterilizzazione.

L'etichettatura

L'etichettatura deve riportare:

- Nome, indirizzo e numero di telefono della farmacia
- Nome del medico proscrittore e, ove indicato del paziente nel caso di preparati magistrali (non per i preparati officinali)
- Numero progressivo assegnato alla ricetta o al foglio di lavoro (Indicazione che consente di risalire alla documentazione)
- Data di preparazione e data limite di utilizzo
- Titolo della monografia nel caso di preparati officinali
- Quantità o il numero di dosi contenute
- Composizione quali-quantitativa dei principi attivi e qualitativa degli eccipienti (nel caso di preparazioni iniettabili la composizione quali-quantitativa completa)
- Altre indicazioni previste da leggi e regolamenti
- Dettagliate istruzioni ed eventuali precauzioni per il corretto uso e conservazione come l'indicazione "Tenere fuori dalla portata dei bambini"

Se il preparato contiene una sostanza della Tabella n.3 della Farmacopea è obbligatorio apporre un idoneo contrassegno, come il teschio o la dicitura "veleno"; se contiene una sostanza stupefacente o psicotropa si deve apporre l'opportuna dicitura, lo stesso vale per le sostanze incluse nella lista del doping.

La stabilità del preparato

Il farmacista nell'assegnazione della data limite di utilizzazione delle preparazioni deve tenere in considerazione:

- La natura delle sostanze e i processi che possono indurre degradazione
- La natura del contenitore e le possibili interazioni contenitore-preparazione
- Le condizioni di conservazioni previste
- La compatibilità con gli eccipienti
- La possibile degradazione degli eccipienti
- La durata della terapia

In assenza di informazioni sulla stabilità per i preparati non sterili devono essere osservati i seguenti limiti di utilizzo:

- Per formulazioni solide, liquide non acquose o con un contenuto alcolico non inferiore al 25%: non conservare oltre il 25% del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati, tale periodo non deve comunque superare i 6 mesi
- Per tutte le altre formulazioni: utilizzare entro 30 giorni dalla data di preparazioni

Per quanto riguarda i preparati sterili il farmacista deve far riferimento a documentazione, scheda tecnica e letteratura concernente la singola preparazione.

1.3. FARMACOPEA EUROPEA

Il termine farmacopea deriva dal greco (“pharmakos” farmaco e “poien” fare) significa “realizzazione di farmaci”. L’obiettivo della farmacopea è di garantire che i farmaci siano di buona qualità.

La Farmacopea Europea (PhEur) è una farmacopea che a livello europeo ha scopo di armonizzare i testi delle principali Farmacopee Ufficiali degli stati europei ed individuare norme comuni riconosciute sulla qualità dei medicinali.

Alcuni paesi dell’Unione Europea, come l’Italia, utilizzano accanto alla propria Farmacopea Ufficiale anche la Farmacopea Europea come testo di riferimento.

Gli elementi fondamentali della Farmacopea Europea sono i seguenti:

- Standard qualitativi dei principi attivi
- Standard generali per forme di dosaggio
- Standard generali per la fabbricazione di medicinali
- Monografie sui prodotti finiti
- Terminologia standard

La redazione della Farmacopea Europea è affidata alla “Commissione della Farmacopea Europea” che è composta da delegati nazionali dei singoli Paesi e si occupa di elaborare testi, approvarli, pubblicarli e revisionarli. La Commissione della Farmacopea Europea si riunisce a Strasburgo almeno 3 volte all’anno per preparare le monografie e i capitoli generali da includere nella Farmacopea Europea e decidere i relativi metodi di analisi.

La Farmacopea Europea è articolata in 2 volumi. Il primo volume è costituito da una parte generale con l’elenco dei membri della Commissione, una prefazione e una introduzione, dai capitoli generali e monografie generali. Il secondo volume, invece, è costituito da monografie specifiche delle sostanze: prodotti chimici, organici, di sintesi o estrattivi, inorganici, vegetali e biotecnologici.

Ogni 3 anni viene pubblicata una nuova edizione aggiornata della Farmacopea Europea, con supplementi ogni 4 mesi. È possibile trovare sia una edizione in lingua inglese sia in francese. La prima versione è stata pubblicata nel 1969 e l’edizione attuale è la undicesima, in vigore dal primo gennaio 2023.

A livello internazionale un importante testo di riferimento è la Farmacopea degli Stati Uniti (USP), in particolare per quanto concerne i capitoli dedicati al “pharmaceutical compounding”. Si sottolinea che tutte le informazioni contenute nella USP, pur costituendo un riferimento e un supporto

importante nella professione del farmacista, devono essere vagliate per verificarne la compatibilità con la normativa vigente sul territorio italiano.

1.3.1 USP CAPITOLO 795: GALENICA MAGISTRALE NON STERILE

Il capitolo 795 USP è dedicato al “pharmaceutical compounding” di preparazioni non sterili.

Con il termini compounding ci si riferisce all’allestimento, confezionamento ed etichettatura di una preparazione galenica o di un device in accordo con quanto indicato da una prescrizione medica.

Il compounding può essere suddiviso in tre categorie:

- Simple compounding quando si tratta di una preparazione inclusa in una monografia USP, dove sono indicate le quantità dei componenti da utilizzare, le istruzioni operative ed i dati relativi alla stabilità
- Moderate compounding quando si tratta di preparazioni per le quali non siano disponibili dati di stabilità e che necessitano di calcoli e procedure per la determinazione quantitativa dei componenti. È inclusa anche la miscelazione di due prodotti commerciali nei casi in cui non sia nota la stabilità della miscela.
- Complex compounding quando sono necessari ambienti, attrezzature, strumentazione e procedure specifiche e una idonea formazione dell’operatore (ad esempio per la preparazione di forme di dosaggio transdermiche o per preparazioni a rilascio controllato)

Il responsabile della preparazione è il compounder che deve garantire che le procedure operative siano state rispettate secondo gli standard del capitolo 795 e deve assegnare alla preparazione una data limite di utilizzo.

Il compounder deve essere a conoscenza delle proprietà chimico fisiche dei componenti della preparazione, della biodisponibilità in funzione della via di somministrazione e dei relativi fattori in grado di influenzare la disponibilità sistemica o locale del principio attivo.

Il capitolo 795 USP, suggerisce di preparare per ogni formulazione un master formulation record che contiene una serie di informazioni sulla preparazione in grado di assicurarne la qualità ad ogni allestimento.

Anche il capitolo 795 USP, come la FU, indica che tutti i componenti della formulazione devono essere corredati del relativo certificato di analisi a cui va aggiunta la scheda di sicurezza che deve essere accessibile a tutti gli operatori. La qualità delle materie prime deve essere di grado USP, National Formulary, esse devono essere prodotte da aziende registrate presso la FDA, solo in caso di carenza possono essere utilizzati prodotti di grado British Pharmacopoeia o Farmacopea Europea.

Le apparecchiature devono essere pulite e calibrate con una frequenza definita ad esempio le bilance vanno calibrate giornalmente, strumenti con un uso meno frequente possono avere intervalli di calibrazione differenti come indicato nelle procedure.

Il materiale prelevato in eccesso va reinserito nel confezionamento solamente se non vi è stata contaminazione.

Non possono essere utilizzati componenti che sono stata ritirati dal mercato per cause riguardanti la sicurezza e l’efficacia.

Al fine di evitare contaminazione del preparato e per proteggere l'operatore risulta necessario indossare opportuno abbigliamento.

Nel capitolo 795, inoltre, è consigliato l'allestimento di una sola preparazione per volta e l'ambiente dove avviene la preparazione deve essere separato dalle altre strutture.

Il confezionamento primario deve rispettare gli standard USP, i materiali che compongono il contenitore non devono poter essere soggetti a interazioni chimico-fisiche con la preparazione che contengono.

Nell'assegnare la data limite di utilizzazione (BUD) il compounder dovrà valutare i dati generali di stabilità e le informazioni reperite in letteratura. In assenza di informazioni riguardanti la stabilità delle preparazioni sono state sviluppate delle raccomandazioni di base per la conservazione dei preparati non sterili.

Le formulazioni non acquose hanno come data limite di utilizzo la data di scadenza del componente che scade prima oppure 6 mesi. Per questo tipo di preparazione il capitolo 795 USP risulta meno categorico rispetto alla FU.

Le formulazioni orali contenenti acqua, se conservate a temperatura ambiente, hanno come data limite di utilizzo 14 giorni dalla data di preparazione.

Le formulazioni semisolide, topiche/cutanee contenenti acqua (colliri, gocce nasali ecc..) devono essere utilizzate entro 30 giorni dalla data di preparazione.

Dal paragone tra il capitolo 795 USP e la FU è emerso che entrambi i testi evidenziano l'importanza della qualità della preparazione finale e concordano sull'identificazione della documentazione come fondamento principale per consentire l'allestimento di preparati di qualità, sicuri ed efficaci.

1.3.2 CAPITOLO 797 USP: GALENICA MAGISTRALE STERILE

Il capitolo 797 USP regola il compounding di allestimenti sterili.

Per Primary Engineering Control (PEC) si intende uno strumento od uno spazio in grado di garantire un ambiente di classe ISO 5, dove può venir effettuato il compounding di preparazioni sterili.

Tutti i PEC si basano su filtri HEPA (High Efficiency Particle Air) con efficienza $\geq 99.99\%$ nella rimozione di particelle con diametro minore a 0,3 micron.

Le linee guida ASHP indicano che sono PEC sia le cappe a flusso laminare (Laminar Airflow Workbenches, LAFW), sia le cabine di sicurezza biologica (BSC) che vengono utilizzate per il compounding di farmaci non pericolosi, ma anche i Compounding Aseptic Isolator (CAI) ed i Compounding Aseptic Containment Isolators (CACI) che invece sono destinati al compounding di farmaci pericolosi.

Le aree buffer, quelle cioè dove avviene l'allestimento, devono soddisfare i requisiti ambientali almeno di classe ISO 7; per le zone filtro (area ante) è necessario, un ambiente almeno di classe 8 e nel caso in cui queste si affaccino su zone a pressione negativa, devono essere almeno di classe ISO 7. Devono essere superati i 30 ricambi d'aria/ora (ACPH, Air Changes Per Hour) sia nell'area buffer che nell'area filtro.

Secondo la normativa europea dell'Annex 1 la manipolazione di materie prime e componenti sterili

deve avvenire in una zona di lavoro di classe A, corrispondente alla classe ISO 4.8, con ambiente circostante di classe B. A differenza della classe ISO 5, la classe ISO 4.8 ha un limite di concentrazione di particelle con diametro $\geq 5 \mu\text{m}$ di 20 particelle per m^3 d'aria.

Sia il capitolo 797 USP sia l'Annex 1 indicano che tutte le superfici esposte devono essere lisce, impermeabili ed ininterrotte per facilitare la pulizia e ridurre al minimo la dispersione o l'accumulo di particelle o microrganismi. Inoltre in entrambi si sottolinea che negli ambienti controllati deve sostare solo un numero minimo di addetti.

Per ogni classe dell'area di produzione il personale deve indossare il seguente abbigliamento:

- Classe D: copertura capelli e barba; camice protettivo, adeguate scarpe o copri-scarpe.
- Classe C: copertura per capelli, barba e baffi; tuta-pantalone ad uno o due pezzi con chiusura ai polsi e collo alto; adeguate scarpe o copri-scarpe che non cedano fibre di materiale.
- Classe A/B: cuffia a totale copertura di capelli, barba e baffi con lembi da infilare nel collo della tuta; mascherina protettiva per evitare la dispersione di particelle umide. Adeguate guanti sterilizzati in gomma o plastica senza talco e calzature sterilizzate o disinfettate.

Durante le varie operazioni i guanti devono essere disinfettati regolarmente, le mascherine ed i guanti devono essere sostituiti almeno ad ogni sessione di lavoro.

Le NBP indicano che spetta al farmacista assegnare la data limite di utilizzazione (BUD) sulla base della natura della preparazione e del contenitore, sulla compatibilità degli eccipienti e la loro degradazione, e dopo aver consultato ed applicato la pertinente documentazione e la letteratura disponibile.

Il capitolo 797 USP risulta essere, invece, più standardizzato. Le linee guida ASHP indicano delle BUD associate al livello di rischio di una preparazione:

Per quanto riguarda le sacche di nutrizione parenterale totale (TPN), la Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (SINPE) regola così la stabilità a 2-4° C:

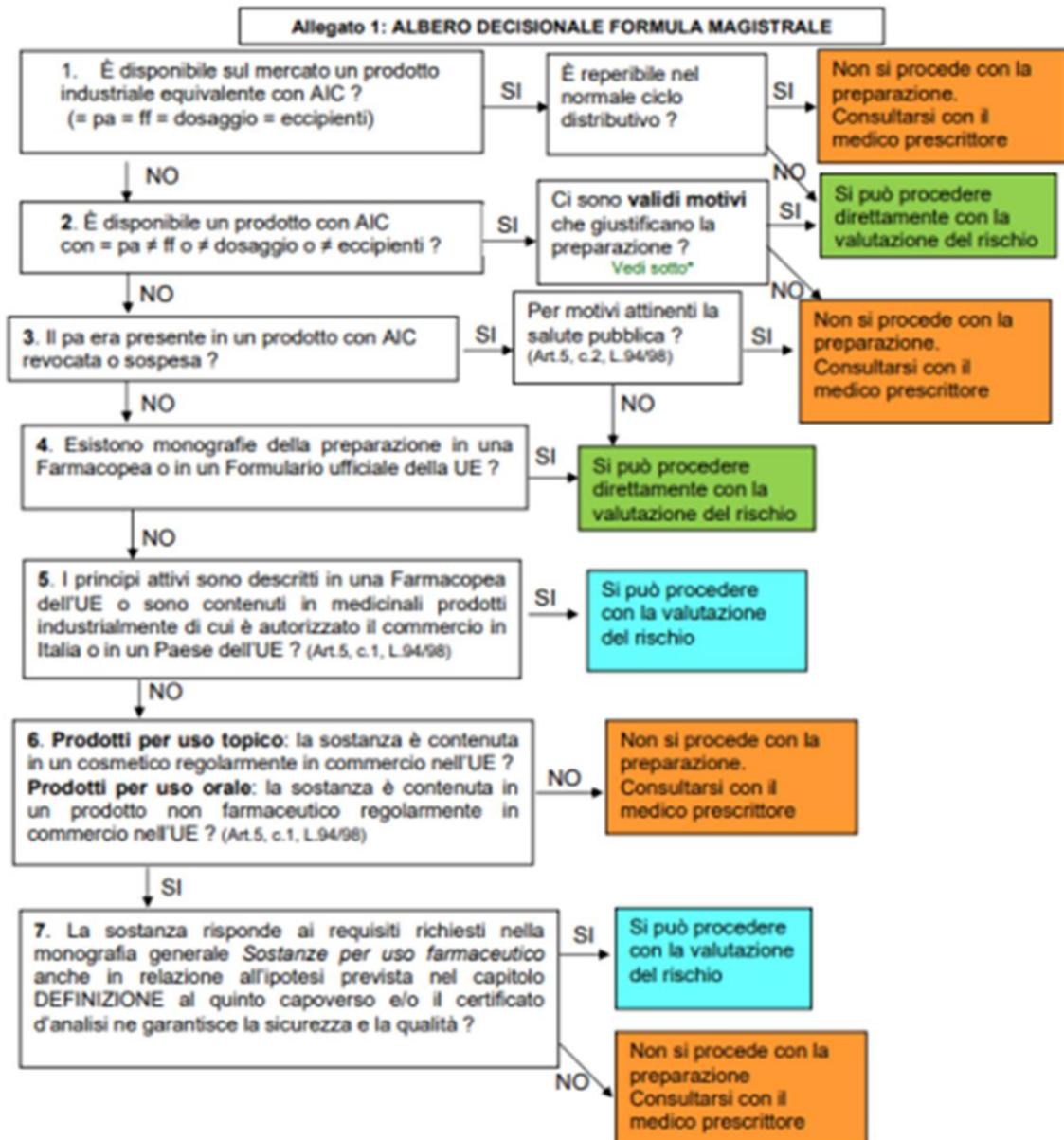
- Senza lipidi: 5 giorni;
- Con lipidi: 72 ore;
- Con vitamine: 24 ore.

In confronto a quanto indicato dalle linee guida ASHP in merito alle sacche per TPN, indicate come preparazioni sterili a medio rischio, i dati utilizzati in Italia si dimostrano più restrittivi in merito alla BUD.

Il capitolo 797 USP è un codice che norma ogni aspetto dell'allestimento, andando a regolare il modus operandi corretto per ogni step dell'allestimento di preparazioni sterili; a differenza della normativa europea dell'Annex 1 e le NBP che tendono invece a fornire indicazioni entro le quali lasciare libertà d'azione alla competenza del singolo, garantendo in ogni caso la qualità finale degli allestimenti.

1.4. ALBERO DECISIONALE SIFO-SIFAP

Dalla collaborazione tra SIFO e SIFAP è nato un position paper a supporto dell'attività del farmacista che deve valutare l'allestimento di una preparazione magistrale; in esso sono contenute tutte le informazioni necessarie per valutare i rischi connessi all'allestimento di una preparazione magistrale.



***Esempi di alcuni validi motivi:** Intolleranza, allergia o idiosincrasia a un eccipiente; necessità di utilizzare per le capsule un involucro di origine vegetale, migliorare il gusto in preparati ad uso orale o buccale, rendere più facilmente lavabili con l'aggiunta di ulteriori tensioattivi preparati semisolidi per applicazione cutanea, non usare fragranze o coloranti, cambiare forma farmaceutica (pediatria, difficoltà di deglutizione a causa di ictus o Alzheimer o altri accadimenti che non consentono di inghiottire per cui alla capsula si preferisce un gel da sciogliere in bocca), allestire una soluzione per sostanza con basso indice terapeutico.

Legenda: pa: principio attivo; ff: forma farmaceutica

Non si procede con la preparazione - Consultarsi con il medico prescrittore

Si può procedere direttamente con la valutazione del rischio

Si può procedere con la valutazione del rischio



All'interno del documento è inoltre presente un albero decisionale (algoritmo) che si propone di supportare il farmacista nella risposta alla domanda: Quando dobbiamo ricorrere a una preparazione allestita dal farmacista in laboratorio, preparato magistrale o preparato officinale?

L'albero decisionale è uno schema che permette di effettuare una scelta valutando le possibili conseguenze; se costruito correttamente è un utile strumento a supporto di un'azione decisionale.

Per il farmacista preparatore è uno strumento che gli consente di valutare se una preparazione galenica sia necessaria oppure no, in accordo con la normativa nazionale e comunitaria.

1.5 STANDARD TECNICI DI GALENICA ONCOLOGICA

La preparazione di farmaci antitumorali è assimilata all'attività di preparazione di galenici magistrali. Il farmacista è responsabile sia della qualità del preparato (garantendo il rispetto delle Norme di Buona Preparazione) sia della sicurezza dell'operatore, tramite l'adozione di procedure scritte, di dispositivi di protezione individuale e di idonee apparecchiature necessarie per l'allestimento in sicurezza. La normativa prevede che la preparazione delle terapie oncologiche, avvenga nelle Unità Farmaci Antitumorali (UFA) ovvero in ambienti specifici che hanno la funzione di ridurre sensibilmente il rischio di contaminazione chimica e biologica e di proteggere e tutelare l'operatore. I riferimenti normativi a cui affidarsi per garantire la qualità del preparato sono: la Farmacopea Ufficiale e le GMP di riferimento per la fabbricazione a livello industriale.

Secondo la Raccomandazione Ministeriale 14: “qualora non sussistano le condizioni di carattere organizzativo, logistico, strutturale ed economico tali da garantire la completa sicurezza nell'allestimento di un basso numero di preparazioni, le Strutture sanitarie devono convenzionarsi con le Aziende sanitarie pubbliche che dispongono della centralizzazione e che sono in accordo con gli adempimenti della specifica legislazione”.

L'attività di allestimento e preparazione presso il Laboratorio UFA si articola nelle seguenti fasi:

1. **Gestione e validazione delle prescrizioni mediche:** Le UUOO inviano al Farmacista referente per l'UFA le prescrizioni secondo tempistiche e modalità definite dalle procedure interne. La prescrizione deve essere informatizzata ed il software utilizzato deve essere coerente alle direttive della Raccomandazione Ministeriale n.14. Non possono essere accettate prescrizioni verbali ed in caso di guasti, che rendano temporaneamente non disponibile il sistema di prescrizione informatizzato, possono essere impiegati supporti cartacei.

L'atto della prescrizione è esclusiva competenza del medico specialista che deve indicare almeno le informazioni richieste dalla Raccomandazione 14. Il farmacista è responsabile della validazione della prescrizione che deve avvenire a seguito di opportuna verifica dell'appropriatezza prescrittiva e tecnico/farmaceutica.

Con appropriatezza prescrittiva si intende la verifica del corretto impiego del farmaco secondo le indicazioni terapeutiche approvate, della correttezza dei calcoli relativi alla dose e dell'adeguatezza delle dosi anche in base alle condizioni cliniche del paziente (neutropenie, insufficienze d'organo...), la verifica delle terapie ancillari. In caso di utilizzo del farmaco fuori indicazione è necessario attivare le procedure di off label

necessarie ai fini della validazione.

Con appropriatezza tecnica, invece, si intende la verifica della scelta dei volumi di infusione, della compatibilità tra i componenti impiegati e fra le tempistiche di infusione e le stabilità assegnate ai preparati.

La prescrizione avviene nell'ambito di schemi terapeutici precedentemente definiti e validati dal clinico e dal farmacista.

Gli schemi di terapia devono contenere le seguenti informazioni:

- Nome dello schema
- Sede della malattia per la quale deve essere utilizzato secondo nomenclatura ICD10
- Classificazione secondo normativa (specificare se si tratta di schema di terapia standard, off label, L.648/96, sperimentale)
- Giorni del ciclo, durata del ciclo, n. di cicli
- Reparto che può prescrivere lo schema
- Farmaci oncologici e ancillari
- Posologia (espressa in mg/Kg, mg/mq, AUC...)
- Via di somministrazione
- Forma farmaceutica
- Diluenti e dispositivi di somministrazione che vengono utilizzati
- Sequenza di somministrazione con le rispettive durate di somministrazione
- Informazioni necessarie per la gestione del planning e del setting di somministrazione (poltrona, letto)

Il farmacista deve in ogni caso rifiutarsi di validare ed allestire preparazioni chiaramente pericolose per il paziente.

Le richieste validate vengono inserite nella programmazione giornaliera.

2. **Selezione dei dispositivi medici e dei presidi medico chirurgici** da utilizzare ai fini dell'allestimento: il farmacista ha la responsabilità di acquistare i materiali e i DPI necessari per garantire il più elevato livello di qualità, sicurezza ed efficacia del preparato finale nell'ambito delle politiche di acquisto Regionali e rispettando i criteri di qualità efficienza ed economicità.

3. **Elaborazione della formulazione:** Il farmacista, dopo aver validato la prescrizione, prepara le etichette e il foglio di lavoro da consegnare al personale addetto all'allestimento di tutto il materiale necessario per eseguire le preparazioni.

Il foglio di lavoro deve riportare le seguenti informazioni:

- Dati identificativi del paziente e del reparto
- Farmaci da utilizzare e le relative quantità (concentrazione o volume)
- Soluzioni da utilizzare e relative quantità (concentrazione o volume)

- Lotti delle specialità medicinali compresi i solventi di diluizione ed i device impiegati
- Data e ora della preparazione
- Data di scadenza del preparato
- Data di somministrazione
- Eventuali note o avvertenze
- Istruzioni relative alla preparazione della specifica terapia (possono essere omesse sul foglio di lavoro se fornite al personale mediante altri documenti cartacei o elettronici)

Le informazioni necessarie per effettuare le preparazioni sono di due tipologie:

- Descrizione delle modalità di preparazione
- Calcoli per la conversione dei mg in ml per la preparazione manuale volumetrica

4. **Allestimento e controllo del prodotto finito:** Prima di avviare le operazioni di allestimento il farmacista prende visione del report di avvenuta pulizia e di conservazione delle differenze di pressione tra i locali secondo i criteri di accettabilità (se applicabile). Verifica che il personale addetto all'allestimento sia dotato di DPI e che vi sia tutto il materiale necessario per l'allestimento.

Il farmacista è il responsabile della identificazione e minimizzazione di tutti i rischi correlati alla cross-contamination e di conseguenza si deve assicurare che avvenga la sanificazione della superficie della BSC su cui si esegue l'allestimento secondo protocollo interno che prevede la disinfezione al termine di ogni preparazione e la inattivazione tramite agenti ossidanti ad ogni cambio di principio attivo. Il farmacista deve garantire l'allestimento in sicurezza per il personale operante all'interno della camera sterile e a tal fine seleziona i DPI, predilige l'utilizzazione di sistemi chiusi di preparazione e si assume la responsabilità di formare ed aggiornare il personale addetto sia direttamente sia tramite corsi di formazione specifici che possono focalizzarsi su temi di carattere generale (corrette tecniche di manipolazione in asepsi) e specifici (istruzioni sulle modalità di allestimento di un determinato preparato).

Il personale addetto all'allestimento, invece, ha la responsabilità di allestire il preparato secondo le indicazioni del farmacista e di verificare preventivamente che il foglio di lavoro e l'etichetta siano coerenti con la prescrizione (questo controllo può essere sostituito dall'utilizzo di software certificati che eseguano in automatico queste attività), in caso contrario è tenuto ad avvisare il farmacista per la correzione.

Le operazioni di allestimento presuppongono l'impiego di un operatore preparatore e di un operatore di supporto. Il supporto verifica le informazioni riportate in etichetta e sul foglio di lavoro e predispose il materiale necessario al preparatore in modo da consentire a quest'ultimo di restare sotto cappa evitando eventuali contaminazioni e garantendo una corretta preparazione in asepsi.

Durante l'allestimento è necessario eseguire il doppio controllo per verificare la coerenza dei quantitativi di farmaco trasferiti, dei solventi e dei dispositivi utilizzati. Infine sul

prodotto finito è necessario effettuare o un controllo gravimetrico o volumetrico del residuo di preparazione, verificare la correttezza del confezionamento ed effettuare l'ispezione visiva.

Al termine di ogni allestimento tutto il materiale monouso deve essere eliminato in apposito contenitore e si deve ripetere la procedura di pulizia.

Nell' UFA possono essere allestite diverse tipologie di sostanze destinate ad essere somministrate con modalità differenti (endovenosa, sottocute, intramuscolo, intraoculare etc.) e per tale motivo le preparazioni devono essere sterili e apirogene.

Si possono preparare:

- Terapie ancillari (antiemetici, antistaminici, cortisonici, gastroprotettori)
- Idratazioni (soluzioni ed elettroliti)
- Terapie di salvataggio/antidoti (MESNA, folinati)
- Antiblastici (citotossici)
- Farmaci biologici (anticorpi monoclonali)
- OGM e altri farmaci a rischio biologico (vaccini, farmaci sperimentali...)
- Altri farmaci (acido Zoledronico, Denosumab...)

In una sessione di lavoro all'interno dell'UFA le varie tipologie di preparati sopra descritte devono essere allestite seguendo un ordine di priorità, si inizia dalle preparazioni citotossiche per uso pediatrico e per adulto, le preparazioni biologiche o a rischio biologico destinate all'uso oncologico che devono essere allestite in area di classe A inserita in locali in grado di garantire sia l'asepsi dei preparati sia il contenimento della contaminazione degli ambienti circostanti. Successivamente l'ordine di priorità slitta su terapie di salvataggio/antidoti, bifosfonati, idratazioni e terapie ancillari che devono essere allestite sempre in area di classe A inserita però in locali in grado di garantire anche solo l'asepsi del preparato stesso.

Per poter dispensare preparati sterili senza effettuare un saggio di sterilità pre-rilascio è raccomandato:

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

Il farmacista è responsabile della registrazione di tutte le preparazioni effettuate su un apposito registro dei preparati che dovrebbe generarsi automaticamente tramite il software di prescrizione e formulazione aziendale. È necessario che siano registrati:

- Numero progressivo ed identificativo della preparazione
- Nome, cognome e data di nascita del paziente
- Nome del medico prescrittore e unità operativa di appartenenza
- Data e ora di preparazione
- Farmaci e solventi impiegati con relative quantità e lotti

- Nome e cognome del farmacista e del preparatore

Deve essere mantenuto anche un registro degli esposti che in genere può essere estrapolato dal registro delle preparazioni e deve riportare le seguenti informazioni:

- Nome, cognome e data di nascita dell'operatore esposto, dove per operatore esposto si intende il personale che effettua la preparazione (il personale di supporto viene considerato come non esposto o parzialmente esposto)
- Periodo di esposizione
- Elenco dei principi attivi citotossici manipolati con relativo quantitativo cumulativo.

5. **Etichettatura:** L'etichetta deve essere leggibile, indelebile, aderire in modo permanente al contenitore e contenere almeno le informazioni richieste dalla Raccomandazione 14:

- nome, cognome e data di nascita del paziente
- reparto richiedente
- composizione quali-quantitativa e volume finale
- tempo previsto di infusione
- ordine di somministrazione dei vari farmaci
- scadenza e condizioni di conservazione

In aggiunta sarebbe raccomandabile inserire anche il numero di telefono e l'indirizzo della farmacia e data e ora di preparazione.

6. **Riconciliazione e consegna:** Una volta che il farmaco è stato allestito ed è pronto per essere somministrato al paziente deve avvenire la fase di trasporto dall'UFA alla UUOO richiedente.

Il trasporto viene richiesto/attivato dal personale dell'UFA a cui spetta anche il compito di preparare i contenitori idonei al trasporto dei farmaci. Può avvenire in regime ordinario ovvero ad orari stabiliti, oppure in regime straordinario quando ha carattere di urgenza.

Il trasporto deve essere eseguito da personale adeguatamente formato e può essere interno o esterno all'Azienda, è sempre necessario garantire la catena del freddo per tutte le preparazioni che devono essere conservate a una temperatura compresa tra i 2 e gli 8°C, e contemporaneamente garantire il trasporto per le preparazioni che necessitano di una temperatura compresa tra i 18 e i 25°C; a seconda del tipo di trasporto che si deve effettuare (interno o esterno, di farmaci che devono essere conservati tra i 2-8 °C) si deve scegliere il contenitore con le caratteristiche adeguate.

Il trasporto dei farmaci deve essere effettuato su vassoi a bordi rialzati e per tragitti lunghi i contenitori, sia siringhe che flaconi per fleboclisi, devono essere immessi in recipienti a tenuta che permettano di controllare eventuali fuoriuscite di citostatico in caso di cadute o versamenti accidentali, in conformità con le "Linee Guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario".

Tutti i contenitori adibiti al trasporto devono essere identificati con una scritta di allerta,

quale ad esempio “warning-attenzione contiene farmaci antitumorali, maneggiare con cura”.

Le Unità Operative che ricevono i farmaci per la terapia antineoplastica sono tenute a verificare la corrispondenza tra l’etichetta e la prescrizione e il corretto confezionamento della terapia che deve essere sigillata al fine di evitare eventuali contaminazioni esterne.

7. **Operazioni di chiusura:** Al termine delle operazioni di validazione delle terapie e allestimento, si procede al reintegro delle scorte di farmaci e dispositivi necessari, i residui di preparazione che non sono più utilizzabili vengono distrutti e si procede con le operazioni di pulizia e sanificazione ambientale.

8. **Pulizia e sanificazione:** Le operazioni di pulizia devono essere svolte da personale appositamente formato e dotato di indumenti coerenti alla classificazione del locale. Le attività di pulizia devono essere delineate da una procedura operativa e in alcuni casi possono essere sottoposte a protocolli di validazione. I locali devono essere puliti sulla base della classificazione assegnata. La pulizia di una Cleanroom richiede almeno tre livelli di intervento in funzione delle particelle da rimuovere:

- Gross Cleaning: rimozione delle particelle di diametro superiore a 50 micron (riscontrabili spesso a livello del pavimento)
- Intermediate Cleaning: rimozione delle particelle di diametro compreso tra 10 e 50 micron (si trovano spesso a livello delle pareti, dei banchi e degli arredi)
- Precision Cleaning: rimozione delle particelle di diametro inferiore ai 10 micron. Viene effettuata sulle superfici dove viene manipolato il prodotto.

Le operazioni di pulizia si articolano nelle seguenti attività:

- Aspirazione (Vacuum Cleaning): viene utilizzata nelle operazioni di Gross e Intermediate Cleaning e vengono utilizzati aspiratori dotati di filtri HEPA o ULPA.
- Lavatura (Wet Cleaning): viene utilizzata per tutti i livelli di pulizia, organizzando il lavoro in modo da iniziare dalle aree più interne e critiche verso quelle più esterne.
- Spolveratura (Damp Cleaning): interessa superfici come il piano di lavoro o gli arredi e deve essere effettuata seguendo movimenti unidirezionali in modo da evitare turbolenze.

Dimensioni particelle	Categorie di pulizia	Metodologie di pulizia	Attrezzature	Aree di interesse
$\mu > 50$	Gross Cleaning	Vacuum cleaning (aspirazione)	Aspiratori con filtri HEPA o ULPA	Pavimenti, airlock, changing room
$10 < \mu < 50$	Intermediate Cleaning	Wet cleaning (lavaggio)	MOP	Pareti, soffitti, banchi di appoggio, arredi
$\mu < 10$	Precision Cleaning	Damp cleaning (spolveratura)	Wiper	Piano di lavoro e superfici critiche

Lo standard minimo di pulizia è dato dalla aspirazione quotidiana del pavimento al fine di rimuovere particelle di diametro superiore a 10 micron, dal lavaggio quotidiano dei pavimenti con detergenti battericidi e virucidi ad ampio spettro e lavaggio settimanale delle pareti e dei controsoffitti.

9. **Requisiti dei locali e delle apparecchiature:** L'allestimento di farmaci sterili antiblastici ad alto rischio microbiologico deve essere effettuata sotto una capa a flusso laminare verticale o un isolatore ovvero in un'area di classe A inserita in un background a contaminazione controllata di classe B. Il background di preparazione che circonda la classe A può variare in funzione della classificazione del rischio microbiologico delle preparazioni effettuate in UFA, la cui definizione deve essere redatta sulla base di un risk assesment scritto e conservato in farmacia. Per preparazioni allestite in isolatore che non prevedono nessuna operazione a rischio microbiologico al di fuori dell'isolatore può essere accettato un background di classe D, e per preparazioni sotto cappa e rischio microbiologico basso/medio può andare bene anche un background di classe C.

Le seguenti condizioni, qualora tutte presenti, possono ridurre la classificazione del rischio da alto a medio permettendo così l'utilizzo di un background di grado C:

- Utilizzo del preparato nella medesima struttura in cui è presente l'UFA senza trasporti al di fuori dell'edificio
- Utilizzo del preparato e di eventuali residui di preparazione nelle 24 h successive all'allestimento
- Utilizzo di sistemi chiusi per la preparazione

Le UFA dotate di cappe con background di lavoro di classe B e controlli ambientali microbiologici e particellari corrispondenti ai requisiti minimi previsti possono far riferimento alla stabilità chimico-fisica e non a quella microbiologica per definire il tempo limite di utilizzo delle preparazioni.

I locali di preparazione con allestimento in cappa dovrebbero possedere le seguenti specifiche:

- Classificazione secondo risk assesment

- I locali adibiti all'allestimento di farmaci a rischio chimico-biologico dovrebbero essere separati dai locali per l'allestimento di farmaci non pericolosi (come terapie ancillari)
- Le superfici devono essere lisce e ininterrotte per consentire una corretta pulizia ed evitare l'accumulo di particelle e microrganismi. Anche le pareti e i soffitti devono essere privi di fessurazioni, realizzati in materiale non poroso e gli angoli devono essere arrotondati
- Deve essere presente una zona di decontaminazione dotata di lava occhi e doccia a pedale, adiacente all'area di allestimento
- Deve essere presente un pulsante di emergenza, uscite di sicurezza e un interfono
- 20 ricambi di aria/ora
- La differenza di pressione tra un locale e un altro deve essere di almeno 10 Pa e deve esserci un sistema di allarme per il controllo dei differenziali di pressione
- Il locale di preparazione in depressione di almeno 10 Pa relativamente al locale di ingresso
- La T° deve essere compresa tra 20 e 24 °C

Per quanto riguarda il locale adiacente a quello di preparazione è necessario che sia della stessa classe del locale di preparazione che, essendo in depressione richiama aria dal locale filtro di ingresso. I locali filtro, inoltre, si possono utilizzare come aree di vestizione per il personale addetto all'allestimento.

All'interno dell'UFA saranno presenti anche locali adibiti allo stoccaggio dei farmaci e DM che dovrà essere conforme alla normativa vigente, e un locale destinato ad attività logistica ed amministrativa.

10. Controlli periodici: È necessario effettuare controlli periodici sui locali al fine di mantenerne la classificazione. Si effettuano controlli sia su parametri fisici sia microbiologici a cadenza annuale.

Per quanto riguarda la verifica dei parametri fisici solitamente si esegue:

- Conta particellare a livello di cappe e ambiente circostante
- Numero di ricambi di aria per ora
- Velocità dell'aria nelle cappe
- Controllo dell'integrità dei filtri

Limiti da applicare nella valutazione dei risultati dei controlli fisici nei locali delle UFA (adattata da PIC/s PE010-04)

GRADO	Numero massimo di particelle aero-trasportate per m ³ (≤)				Ricambi d'aria/h	Velocità del flusso d'aria (m/s +/- 20%)	Δ di pressione rispetto al locale adiacente di classe inferiore (Pa)
	<i>at rest</i>		<i>in operation</i>				
	0,5 μm	5,0 μm	0,5 μm	5,0 μm			
A	3520	20	3520	20	N/A	0,45	>15 per isolatori
B	3520	29	352000	2900	>20	NA	>10
C	352000	2900	3520000	29000	>20	NA	>10
D	3520000	29000	ND	ND	>10	NA	>10

I controlli microbiologici ambientali si effettuano solitamente in condizioni “*in operation*”.

Limiti microbiologici per tipologia e classificazione

GRADO	Campionamento dell'aria-SAS (CFU/M3)	Piastre a sedimentazione diam. 90 mm (CFU/4h)	Piastre a contatto diam. 55 mm (CFU/PIASTRA)	Impronta del guanto-5 dita (CFU/GUANTO)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	NA
D	200	100	50	NA

Sono necessari inoltre controlli per garantire il monitoraggio della sicurezza dei preparati e conferire un più elevato grado di attendibilità ai protocolli di convalida di processo quali il Media-Fill:

Frequenza dei controlli ai fini del monitoraggio dei parametri fisici (adattato da PIC/s PE010-04)

Elemento misurabile	Frequenza raccomandata
Differenze pressorie tra le stanze del laboratorio	Prima di ciascuna giornata lavorativa
Differenza di pressione attraverso i filtri HEPA delle cappe	Prima di ciascuna giornata lavorativa
Conta particellare	Ogni 4 mesi <i>in operational state</i>

Frequenza raccomandata per lo svolgimento dei controlli microbiologici (adattato da PIC/s PE010-04)

	<i>Zona a grado A (cappa-isolatore)</i>	<i>Background</i>
<i>Piastre a sedimentazione</i>	Durante la sessione di lavoro	Settimanale
<i>Impronte dei guanti</i>	Alla fine del turno di lavoro	Alla fine del turno di lavoro
<i>Campionamenti delle superfici (swabs or contact plates)</i>	Settimanale	Mensile
<i>Campionamenti attivi dell'aria</i>	Ogni 4 mesi	Ogni 4 mesi

Le frequenze sopra riportate possono essere ridotte o aumentate sulla base di specifici risk assesment che devono essere scritti, conservati e aggiornati ad ogni variazione che possa impattare sul rischio microbiologico della preparazione stessa.

Infine si eseguono controlli annuali sulle superfici (pavimenti, strumenti di lavoro, maniglie) all'interno e fuori dal laboratorio di preparazione per verificare i livelli di contaminazione chimica da antiblastici. Questi ultimi controlli sono necessari al fine di garantire la sicurezza dei lavoratori e vengono effettuati su farmaci traccianti. I principi attivi traccianti identificati dalla Linea Guida INAIL del 1999 sono:

- composti di coordinazione del platino;
- 5-Fluorouracile;
- Ciclofosfamide

È possibile modificare i traccianti e la struttura che intenda impiegare traccianti diversi da quelli suggeriti dal documento di riferimento deve produrne documentazione scritta.

- **Convalida del processo di allestimento (Media-Fill):** La sterilità del prodotto finito è garantita dalla stretta osservanza delle NBP, da ambienti e attrezzature dedicati, dalle opportune procedure di pulizia e sanificazione e da personale formato e qualificato; inoltre il processo di manipolazione deve essere validato tramite la simulazione di allestimento eseguita con apposito terreno di coltura (Media Fill test). È compito ed è responsabilità del farmacista analizzare i propri processi produttivi e disegnare un test rappresentativo che riproduca fedelmente la routine di manipolazione, includendo tutte le fasi critiche della lavorazione che potrebbero introdurre contaminazione microbiologica. Il numero di unità prodotte durante il test deve essere pari al numero di preparazioni allestite durante un turno di lavoro, infatti i test dovrebbero essere studiati al fine di valutare il processo di manipolazione sia in termini di operazioni eseguite, che in termini di durata e numerosità degli allestimenti (run size).

Tutto il personale in inserimento, il personale che non abbia effettuato un numero minimo di allestimenti nell'ultimo anno, o che non abbia effettuato la riqualifica entro i tempi

previsti, o la cui riqualifica sia risultata non idonea per due volte consecutive deve sottoporsi alla prima convalida che consiste nel ripetere in triplicato il test (devono essere eseguiti 3 run size in tempi diversi). Tutto il personale che ha eseguito la prima qualifica deve poi sottoporsi annualmente ad una riqualifica (un run size).

I campioni prodotti devono essere sottoposti a due fasi di incubazione consecutive, ciascuna della durata di 7 giorni: la prima a temperatura ambiente e la seconda a 30-35°C.

I test in cui non si evidenzia crescita batterica in nessuno dei campioni di brodo di coltura prodotti sono considerati idonei, quelli invece dove si evidenzia crescita batterica in uno o più campioni sono da ritenersi non idonei e sono indispensabili per individuare le criticità del processo così da mettere in atto idonee misure correttive.

I terreni di coltura utilizzati per il Media Fill test devono soddisfare determinati criteri, quali: bassa selettività (deve promuovere la crescita di un'ampia gamma di microrganismi), limpidezza, filtrabilità e devono avere certificato di sterilità e fertilità. I terreni di coltura più idonei, stando a questi criteri, sono: il terreno liquido con estratto di caseina di soia (brodo TSB) per rilevare la crescita di batteri aerobi e funghi, e il terreno fluido al tioglicolato per rilevare principalmente la crescita di batteri anaerobi.

➤ **Registrazione, documentazione e archiviazione:** Tutta la documentazione relativa all'attività di allestimento deve essere conservata in apposito archivio accessibile solo al personale autorizzato.

In particolare devono essere conservati obbligatoriamente i seguenti documenti:

- Foglio di lavoro per almeno 6 mesi
- Foglio di lavoro nell'ambito di protocolli sperimentali per 15 anni
- Foglio di consegna (conservazione mensile)
- Registro delle preparazioni
- Registro degli esposti
- Certificati di taratura, calibrazione degli strumenti e delle apparecchiature (conservazione annuale)
- Risultati dei controlli di prodotto a campione (conservazione annuale)
- Risultati dei controlli ambientali microbiologici e particellari
- Risultati dei controlli ambientali di contaminazione chimica
- Risultati del Media-Fill (conservazione triennale)
- Convalide e qualifiche di installazione
- Report attività di pulizia (conservazione annuale)

1.6. D.lgs. 81/2008 - Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro (G.U. n. 101 del 30 aprile 2008)

Il decreto Legislativo 81/2008 è stato approvato il 4 aprile del 2008 ed è entrato in vigore il 15 maggio dello stesso anno. Esso disciplina in modo nuovo rispetto al passato il tema della salute e della sicurezza sul lavoro descrivendo l'insieme degli interventi da adottare. Focus della norma è l'obbligo della valutazione preventiva dei rischi con successiva pianificazione e adozione degli interventi necessari a migliorare la sicurezza e la salute dei lavoratori.

La norma è rivolta a tutte le imprese, gli enti e le pubbliche amministrazioni in cui ci sono lavoratori subordinati; i datori di lavoro hanno l'obbligo di valutare i rischi connessi alle attività messe in essere nelle loro aziende, siano esse pubbliche o private.

Il documento è costituito da 13 Titoli suddivisi in ulteriori Capi e Allegati. I Titoli relativi alla sicurezza degli operatori che allestiscono preparazioni galeniche sono il Titolo IX relativo alle SOSTANZE PERICOLOSE e il Titolo X relativo all' ESPOSIZIONE AD AGENTI BIOLOGICI

Questi Titoli sono di particolare interesse per il farmacista che lavora in laboratorio galenico in quanto contengono le norme di prevenzione e protezione che hanno l'obiettivo di limitare al massimo i rischi per l'operatore.

Nello specifico il Titolo IX definisce la protezione da agenti chimici (artt. 221 - 233) e da agenti cancerogeni e mutageni (artt. 234 - 245), e vengono fornite disposizioni relative a quali sono gli obblighi del datore di lavoro e sulla sorveglianza sanitaria.

Per quanto riguarda gli agenti chimici, vengono definiti i requisiti minimi necessari alla protezione dell'operatore e i rischi derivanti dalla presenza di questi ultimi; viene fatta una distinzione tra Agenti Chimici e Agenti Chimici Pericolosi: gli Agenti chimici sono *“tutti gli elementi o composti chimici, sia da soli sia nei loro miscugli, allo stato naturale o ottenuti, utilizzati o smaltiti, compreso lo smaltimento come rifiuti, mediante qualsiasi attività lavorativa, siano essi prodotti intenzionalmente o no e siano immessi o no sul mercato”*; gli agenti Chimici Pericolosi, classificati come tali dal decreto legislativo 3 febbraio 1997, n. 52 e s.m.i, e dal decreto legislativo 14 marzo 2003, n. 65, e successive modificazioni (escluso le sostanze pericolose per l'ambiente), sono quelle sostanze che possono comportare un rischio per la sicurezza e la salute dei lavoratori *“a causa delle loro proprietà chimico-fisiche, chimiche o tossicologiche e del modo in cui sono utilizzati o presenti sul luogo di lavoro, compresi gli agenti chimici cui è stato assegnato un valore limite di esposizione professionale”*.

Sono definiti pericolosi quegli agenti chimici che rispondono ai criteri di classificazione come pericolosi in una delle classi di pericolo fisico o di pericolo per la salute di cui al Regolamento (CE) n. 1272/2008.

L'art.

223 riguarda la *“Valutazione dei rischi”* che il datore di lavoro deve effettuare in presenza degli agenti chimici pericolosi, in considerazione delle loro proprietà pericolose e le informazioni derivanti dalla

loro scheda di sicurezza rispetto alla salute e sicurezza (decreti legislativi 3 febbraio 1997, n. 52, e 14 marzo 2003, n. 65, e successive modifiche). La valutazione viene eseguita anche sulla base della durata e modalità di esposizione, delle circostanze, dei valori limite di esposizione professionale o dei valori limite biologici (allegati XXXVIII e XXXIX). Inoltre, vengono esaminate le misure preventive e protettive adottate o da adottare e se disponibili, le conclusioni tratte da eventuali azioni di sorveglianza sanitaria già intraprese.

Il Titolo X definisce la protezione da agenti biologici, cioè da qualsiasi microrganismo anche se geneticamente modificato, coltura cellulare ed endoparassita umano che potrebbe provocare infezioni, allergie o intossicazioni.

Gli agenti biologici si dividono in quattro gruppi a seconda del rischio di infezione, della gravità e della neutralizzabilità:

1. un agente che presenta poche probabilità di causare malattie in soggetti umani (es. *Escherichia coli*);
2. un agente che può costituire un rischio per i lavoratori; è poco probabile che si propaghi nella comunità; sono di norma disponibili efficaci misure profilattiche o terapeutiche (es. *Clostridium tetani*, *Enterovirus*);
3. un agente che può causare malattie gravi in soggetti umani e che costituisce un serio rischio per i lavoratori; l'agente biologico può propagarsi nella comunità, ma di norma sono disponibili efficaci misure profilattiche o terapeutiche (es. *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia pestis*);
4. un agente biologico che può provocare malattie gravi in soggetti umani e costituisce un serio rischio per i lavoratori e può presentare un elevato rischio di propagazione nella comunità; non sono disponibili, di norma, efficaci misure profilattiche o terapeutiche (obbligo di autorizzazione dell'attività da parte del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali).

Il datore di lavoro è responsabile della manutenzione delle attrezzature di lavoro (macchinari, apparecchi, utensili ed impianti destinati ad essere utilizzati durante il lavoro, art. 69 del D.lgs. n. 81/2008) essa può essere di tipo ordinario o straordinario e deve essere effettuata da personale qualificato.

1.7.DM 5 AGOSTO 1999 “Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE.”

Esso definisce il concetto di buona pratica di laboratorio, l'organizzazione di un centro di saggio, gli studi non clinici sulla sicurezza per la salute e l'ambiente e quelli inerenti la sostanza in esame:

- La buona pratica di laboratorio (BPL) viene definita come *“il processo organizzativo e le condizioni in cui gli studi non clinici sulla sicurezza per la salute umana e l'ambiente vengono programmati, eseguiti, controllati, registrati e riportati”*. I principi di buona pratica di laboratorio devono essere applicati alle sperimentazioni non cliniche destinate ad appurare la sicurezza delle sostanze contenute in prodotti farmaceutici, antiparassitari, prodotti cosmetici,

medicinali ad uso veterinario, additivi alimentari, additivi per mangimi e prodotti chimici industriali.

- Il centro di saggio è l'insieme di persone, locali e unità operative necessarie per l'esecuzione di uno studio non clinico sulla sicurezza per la salute umana e l'ambiente.
- Gli studi non clinici sulla sicurezza dei prodotti in riferimento alla salute umana e all'ambiente contemplati dai principi di BPL comprendono anche le attività svolte in laboratorio, nelle serre e nei campi.

In caso di studi multicentrici, per “centro di saggio” si intende il luogo in cui opera il direttore dello studio e tutti i singoli siti di sperimentazione che possono essere considerati, individualmente o cumulativamente, alla stregua di un centro di saggio. In questo tipo di studi è necessario designare un ricercatore principale con qualifica, esperienza e formazione adeguate a controllare le fasi dello studio commissionate a terzi.

Le ispezioni condotte nei centri dove vengono eseguite le sperimentazioni sono utili per stabilire se tutti gli studi sono condotti in conformità alla normativa vigente e possono essere di tre tipi:

1. sullo studio
2. sul centro di saggio
3. sulle procedure

Al termine di ogni ispezione viene redatto un verbale che deve essere obbligatoriamente conservato, a seguito dell'ispezione è necessario esaminare la relazione finale per confermare che i metodi, le procedure e le osservazioni siano stati descritti in modo esaustivo e che i risultati riferiti riflettano con precisione i dati grezzi rilevati nel corso degli studi.

I locali in cui è ubicato il centro di saggio devono essere idonei alle caratteristiche dello studio così da minimizzare qualsiasi tipo di rischio di interferenza con la corretta esecuzione dello stesso; ogni centro deve disporre di un numero sufficiente di locali e aree che garantiscano:

- l'isolamento dei sistemi di saggio dei singoli progetti che implicano la manipolazione di sostanze o di organismi di cui si conosce o sospetta un rischio biologico;
- l'adeguatezza per tutte le forniture e le attrezzature.

I locali adibiti a magazzino e le aree di conservazione delle sostanze in esame devono essere separati da quelli che contengono i sistemi di saggio ed essere adatti a preservarne identità, concentrazione, purezza e stabilità e devono garantire il corretto immagazzinamento delle sostanze pericolose. È importante la presenza di archivi che garantiscano la conservazione e il recupero di programmi di studio, dati grezzi, relazioni finali, campioni di sostanze in esame e reperti in tutta sicurezza.

La manipolazione e lo smaltimento dei rifiuti devono essere tali da non inficiare l'integrità degli studi e quindi prevedere sistemi adeguati di raccolta, immagazzinamento, smaltimento e procedure di decontaminazione e trasporto. Deve essere garantita l'integrità dei sistemi fisico-chimici. Devono essere garantite adeguate condizioni di immagazzinamento, alloggiamento e custodia dei sistemi biologici di saggio, onde salvaguardare la qualità dei dati.

1.8. DECRETO LEGISLATIVO 6 novembre 2007 n.200 (in Suppl. ordinario n. 228 alla GU 9 novembre, n. 261). - Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché' requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

In esso sono contenute le linee guida e le norme che regolamentano i medicinali per uso umano in fase di sperimentazione clinica non interventistica.

Tale norma consente alle farmacie ospedaliere di poter effettuare alcune operazioni di allestimento di farmaci sperimentali anche in assenza di autorizzazione alla produzione.

L'autorizzazione alla produzione e importazione, ai sensi del d.lgs. 211/2003, se effettuate nelle strutture autorizzate alla sperimentazione e nel caso in cui i medicinali in fase di sperimentazione siano destinati ad essere utilizzati esclusivamente in tali strutture, non è richiesta per determinate attività:

a) La manipolazione aseptica dei farmaci ad uso parenterale (ricostituzione prima dell'uso) se effettuata da farmacisti o da personale autorizzato a tale operazione nell'ambito della normale attività clinica.

1. Dissoluzione e trasferimento di soluzioni sterili nei volumi necessari alla personalizzazione della dose nell'ambito della terapia oncologica endovenosa, sottocutanea, locoregionale, intralesionale o intratecale.
2. Ripartizione, trasferimento di soluzioni o semisolidi sterili destinate all'uso oftalmico.
3. Dissoluzione e trasferimento di soluzioni sterili nei volumi necessari alla personalizzazione della dose nell'ambito della terapia non oncologica (es. anticorpi monoclonali, proteine di fusione, vaccini, antibiotici, ecc.) endovenosa, sottocutanea, locoregionale, intralesionale o intratecale.
4. Allestimento di preparati in volumi medio/grandi di soluzioni elettrolitiche per idratazione e trattamento o di soluzioni nutrizionali destinate all'uso parenterale.

b) Le operazioni di confezionamento primario, secondario, e di presentazione se effettuate da farmacisti nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale.

c) Le operazioni di preparazione di medicinali, effettuate da farmacisti nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente Farmacopea ufficiale che non richiedano particolari procedimenti di fabbricazione o imballaggio, che siano realizzate con specialità medicinali provviste di AIC, fabbricate o importate (d.lgs. n.219/2006) che siano condotte su pazienti aventi le stesse caratteristiche di quelle previste dall'indicazione specificata nell'AIC.

L'articolo 15 disciplina l'autorizzazione per le farmacie ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate o quelle appartenenti ad Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati alla produzione di medicinali sperimentali, con esclusione di medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti organismi geneticamente modificati e con l'esclusione dei radiofarmaci (di cui al successivo articolo

16)

L'autorizzazione alla produzione sopracitata si applica anche all'importazione di medicinali, solo se vengono rispettati i requisiti precedenti e purché il farmacista responsabile della produzione si assuma la responsabilità di ottenere un rilascio di lotto a seguito di tutte le analisi, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la qualità di quanto importato da strutture autorizzate (attività previste dal d.lgs. n.211/2003).

L'articolo 16 disciplina l'autorizzazione per i laboratori per la preparazione di radiofarmaci per medicina nucleare **autorizzati alla produzione** operanti in strutture ospedaliere pubbliche o equiparate, o in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati; tale autorizzazione si applica anche all'importazione di radiofarmaci sperimentali.

1.9 Risoluzione CM/Res Ap (2016) 1 e Risoluzione CM/Res (2016) 2 (medicinali parenterali).

Nel panorama europeo le Risoluzioni CM/ResAp (2016) 1 e 2, forniscono importanti raccomandazioni da seguire per l'allestimento di preparazioni magistrali.

I presupposti alla base di queste normative sono i seguenti:

1. i medicinali di origine industriale non sono sempre autorizzati o adatti alle necessità di ciascun paziente
2. la preparazione dei medicinali in farmacia è indispensabile per soddisfare le necessità specifiche e personali di ciascun paziente europeo
3. la preparazione dei medicinali in farmacia può essere necessaria quando la condizione medica del paziente non può essere trattata con farmaci presenti sul mercato.

Esse si applicano ai preparati farmaceutici magistrali e officinali, sia estemporanei che per scorta e alla ricostituzione dei medicinali nelle strutture sanitarie. Ne sottolinea il sia medico, che farmaceutici, in quanto sono richiesti per il trattamento di un determinato paziente o da specifici gruppi di popolazione con particolari esigenze. Come prevede anche la normativa italiana i preparati farmaceutici non sono consigliabili se è disponibile un equivalente farmaceutico adeguato con un'autorizzazione all'immissione in commercio.

1.10.RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE 19 – MANIPOLAZIONE DI FORMA FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI

In ultimo nel panorama nazionale abbiamo la Raccomandazione Ministeriale 19 – Manipolazione di forma farmaceutiche solide orali

La corretta somministrazione della terapia farmacologica costituisce requisito indispensabile per la sicurezza e l'efficacia delle cure, ma talvolta è impossibile utilizzare la formulazione integra ed è necessario manipolarla, si è reso pertanto necessario fornire indicazioni sull'argomento, con l'obiettivo di garantire qualità e sicurezza delle cure. Per manipolazione di forme farmaceutiche solide si intende la divisione di compresse, la triturazione/frantumazione /polverizzazione e l'apertura

delle capsule.

Il documento dettaglia i rischi correlati alla manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide, distinguendo i rischi per la sicurezza dell'operatore sanitario, del paziente e del caregiver e i rischi di modificare l'efficacia del farmaco a causa di alterata stabilità, variazioni della farmacocinetica, variazioni nel dosaggio somministrato.

Viene inoltre esplicitato che in alcuni casi (capsule molli, medicinali con rivestimento gastroresistente, medicinali a rilascio prolungato e ogniqualvolta la manipolazione sia espressamente vietata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto) la manipolazione non è possibile.

La raccomandazione, che non si applica ai medicinali antineoplastici, stabilisce di somministrare, in ordine preferenziale, un medicinale industriale con AIC non manipolato, oppure un medicinale la cui divisibilità è prevista dalla scheda tecnica fornita dal produttore o, come ultima scelta, un preparato magistrale allestito secondo NBP in farmacia.

Se non è possibile alcuna delle opzioni indicate, il documento segnala che si può procedere alla manipolazione del farmaco, accertandosi, nel contempo, che non ne venga modificata la composizione e che siano garantite efficacia e sicurezza della terapia. Pertanto, l'Azienda Sanitaria, qualora si debba ricorrere alla manipolazione al di fuori della Farmacia (ospedaliera o territoriale), ha l'obbligo di elaborare, sotto la supervisione di un Farmacista di riferimento una procedura basandosi sui contenuti della raccomandazione stessa.

La procedura deve prevedere che venga accertata l'indisponibilità di una forma farmaceutica orale alternativa che non richieda manipolazione (ad esempio, gocce orali, sciroppo, compressa effervescente, compressa oro-disperdibile, granulato per sospensione orale); le indicazioni da seguire nel corso della manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide; le modalità per effettuare una preliminare valutazione dei rischi che tale intervento può comportare; devono essere infine dettagliati gli operatori sanitari coinvolti e i livelli di responsabilità. La procedura dovrà fornire anche ogni informazione utile a garantire la sicurezza delle cure a domicilio del paziente quando non possono essere utilizzate le forme farmaceutiche integre.

La raccomandazione fornisce indicazioni sulla valutazione del rischio e sulle fonti da consultare per effettuare tale valutazione: in particolare, le schede tecniche dei medicinali, letterature peer reviewed e le caratteristiche del principio attivo e degli eccipienti in grado di influenzare assorbimento e biodisponibilità.

La valutazione, che deve riguardare anche le terapie concomitanti somministrate al paziente e la sua condizione clinica, deve far sì che il principio attivo mantenga la sua stabilità, la farmacocinetica originaria, non comporti tossicità né per il paziente né per l'operatore sanitario, non interagisca con cibo e bevande, e non ostruisca eventuali sondini.

La valutazione del rischio è responsabilità del farmacista di riferimento.

ESEMPI PRATICI:

- Esempio 1: Si viene contattati dall'infermiere di reparto (UO Malattie Infettive) che riferisce il ricovero di un* paziente con HIV, in terapia con la combinazione dolutegravir + abacavir + lamivudina, al quale è stato necessario posizionare sondino naso-gastrico. Non è possibile interrompere la terapia; pertanto è necessario somministrare al paziente il medicinale tramite SNG. Descrivere il processo decisionale per garantire la sicurezza e l'efficacia della terapia.
- Soluzione: secondo quanto previsto dalla Racc. 19, in primo luogo si procede con la verifica della disponibilità eventuale di un medicinale industriale con AIC in forma liquida (es. sciroppo, gocce orali, sospensione). Una volta appurato che il medicinale non esiste, si procede con la verifica del contenuto della scheda tecnica e la consultazione della letteratura disponibile. Nella scheda tecnica non è riportato un divieto di manipolazione, ma non è neppure esplicitata tale possibilità. Prima di procedere con la manipolazione, si verifica la possibilità di somministrare i tre principi attivi separatamente (lamivudina, abacavir, dolutegravir). Se confermata la possibilità di somministrazione separata, Abacavir e lamivudina sono disponibili come soluzione orale, mentre dolutegravir è disponibile come compresse dispersibili. Non si ricorre quindi alla manipolazione in questo caso, ma si procede alla somministrazione dei tre principi attivi separatamente, avendo cura di verificare sulle schede tecniche dei medicinali stessi eventuali adeguamenti di dosaggio dovuti a variazioni di biodisponibilità e verificando con il medico prescrittore l'appropriatezza.
- Esempio 2: viene ricoverato un paziente in terapia con clopidogrel cp 75 mg. Il paziente al momento non è in grado di deglutire. Descrivere il processo decisionale per garantire la corretta somministrazione del farmaco, garantendo efficacia e sicurezza.
- Soluzione: secondo quanto previsto dalla Racc. 19, in primo luogo si procede con la verifica della disponibilità eventuale di un medicinale industriale con AIC in forma liquida (es. sciroppo, gocce orali, sospensione). Una volta appurato che il medicinale non esiste, si procede con la verifica del contenuto della scheda tecnica e la consultazione della letteratura disponibile. Nella scheda tecnica non è riportato un divieto di manipolazione, ma non è neppure esplicitata tale possibilità. Si procede poi ricercando la letteratura disponibile, per preparare una preparazione magistrale. Si reperiscono le informazioni necessarie da prontuari galenici. Si allestisce una sospensione orale per il paziente.

Fonti:

- 1) "LEGISLAZIONE FARMACEUTICA" DECIMA EDIZIONE, PAOLA MINGHETTI
- 2) GRUPPI DI ESPERTI E GRUPPI DI LAVORO DELLA FARMACOPEA EUROPEA – ISS ([Gruppi di Esperti e Gruppi di Lavoro della Farmacopea Europea - ISS](#))
- 3) FARMACOPEA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA – ISS ([Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana - ISS](#))
- 4) STEFANO LOIACONO, NICOLA NIGRI, CHIARA VOLPATO, PAOLO ROSA, RICCARDO PROVASI, DAVIDE ZENONI, DAVIDE ZANON. AREA GALENICA CLINICA SIFO. "GALENICA MAGISTRALE NON STERILE: CAPITOLO 795 USP VS NBP FUI"
- 5) STEFANO LOIACONO, NICOLA NIGRI, RICCARDO PROVASI, DAVIDE ZENONI, ALESSANDRA MAESTRO, DAVIDE ZANON. AREA GALENICA CLINICA SIFO. "GALENICA MAGISTRALE STERILE: VALUTAZIONE DELLA COMPLIANCE AL CAPITOLO 797 USP"
- 6) "STANDARD TECNICI DI GALENICA ONCOLOGICA" A CURA DELL'AREA ONCOLOGICA NAZIONALE DELLA SIFO 2012-2016. AUTORE COORDINATORE: EMANUELA OMODEO SALÈ, DIRETTORE DEL SERVIZIO FARMACIA DELL'ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA.
- 7) BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO: RACCOMANDAZIONE MINISTERIALE 19 - [HTTPS://WWW.SALUTE.GOV.IT/IMGS/C_17_PUBBLICAZIONI_2892_ALLEGATO.PDF](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_PUBBLICAZIONI_2892_ALLEGATO.PDF) (CONSULTATO IL 9/07/2024)

N.B.

- ✓ ULTERIORI INDICAZIONI UTILI SI POSSONO TROVARE NELLA FARMACOPEA EUROPEA, DA UTILIZZARE IN AGGIUNTA ALLA FARMACOPEA UFFICIALE COME TESTO DI RIFERIMENTO).
- ✓ Inoltre, è opportuno mantenere come testo di riferimento anche la Farmacopea degli Stati Uniti (USP), in particolare per quanto concerne i capitoli dedicati al “pharmaceutical compounding”. Si sottolinea che tutte le informazioni contenute nella USP, pur costituendo un riferimento e un supporto importante nella professione del farmacista, devono essere vagliate per verificarne la compatibilità con la normativa vigente sul territorio italiano.

CAPITOLO 2 Galenica non sterile

2.1 Gestione delle materie prime

La direttiva 2001/83/CEE del 06/11/2001 recante direttive ai medicinali per uso umano, stabilisce che la normativa relativa ai medicinali prodotti industrialmente non si applica alle formule magistrali e alle formule officinali, e quindi il farmacista deve accertare la qualità delle materie prime da lui utilizzate per l'espletamento dell'attività preparatoria.

Le materie prime usate dal farmacista debbono soddisfare le specifiche di qualità riportate nelle pertinenti monografie della Farmacopea in vigore o in una Farmacopea di uno stato membro dell'Unione Europea.

Qualora ciò non sia possibile si deve far riferimento alle specifiche di qualità richieste per la produzione industriale dei medicinali e fornite dal produttore della materia prima.

2.1.1 Approvvigionamento

La prima e fondamentale fase della gestione delle materie prime utilizzate per la preparazione di preparati galenici non sterili è l'approvvigionamento.

L'approvvigionamento deve avvenire tramite fornitori specializzati, ed è necessario acquistare materie prime che abbiano le caratteristiche adeguate per l'utilizzo che se ne intende fare.

La scelta delle materie prime da impiegare per tali preparazioni deve essere basata sulla "conoscenza della qualità", ossia delle specifiche di qualità riportate nella Farmacopea Ufficiale e dell'assicurazione della qualità fornita dal fornitore che a questo proposito invia una tantum la "dichiarazione di conformità" alle norme brevettuali italiane delle materie prime. Tale dichiarazione deve essere richiesta anche relativamente ai contenitori utilizzati per lo stoccaggio delle materie prime. Inoltre, secondo le norme per la gestione del rischio, in farmacia devono essere a disposizione le schede di sicurezza di tutte le materie prime impiegate nelle preparazioni; questi documenti contengono le indicazioni sulle procedure da attuare in seguito ad un'esposizione accidentale da parte dell'operatore.

Le materie prime possono avere diversi gradi di purezza. Per l'utilizzo in ambito di preparazioni magistrali o officinali, è necessario accertarsi di selezionare materie prima con grado di purezza adeguato allo scopo.

Le materie prime/reagenti vengono classificati in base al loro grado di purezza come segue:

- grado tecnico
- grado reagente o grado di purezza analitico
- reagenti chimici per fini speciali
- grado standard primario
- prodotti conformi agli standard di Farmacopea (FU, Ph. Eur.)

Per l'allestimento di un preparato galenico, si deve necessariamente, per sostanze farmacologicamente attive, ricorrere a materie prime di grado conforme a quanto previsto dalla Farmacopea.

Se per la preparazione sono necessarie sostanze alimentari (aromi) o cosmetiche, è possibile allestire il preparato, assicurando comunque la conformità alla monografia generale.

2.1.2 Accettazione

Il materiale in arrivo deve essere sottoposto ad un attento controllo che prevede la verifica dell'integrità della confezione, il controllo di congruità della materia prima, la verifica del codice identificativo del prodotto, il controllo della presenza del certificato di analisi del lotto e dell'invio della scheda di sicurezza per le sostanze che lo richiedono.

Una volta accertate identità e qualità della sostanza, la sostanza può essere accettata, ne viene registrata la ricezione, e va conservata in luogo adeguato, secondo quanto previsto da scheda tecnica, certificato di analisi e scheda di sicurezza.

Tutte le materie prime devono essere numerate con una numerazione unica e progressiva facendo riferimento alla fattura di acquisto oppure al documento di trasporto; tale numero, insieme alla data di ricezione, deve essere trascritto anche sul certificato d'analisi. Al momento dell'esaurimento della confezione di materia prima usata, deve essere apposta sull'etichetta della stessa, la data di ultimo utilizzo. Il flacone vuoto deve essere conservato per sei mesi a partire da tale data.

Qualora le verifiche di identità e qualità non soddisfino i requisiti, la sostanza dovrà essere posta in quarantena, separata dalle altre sostanze ma comunque in ambiente conforme ai requisiti di conservazione, e deve essere indicato in modo inequivocabile che la sostanza non può essere utilizzata.

Nel caso in cui venga superata la data limite di utilizzazione di una materia, prima questa può essere analizzata e titolata nuovamente. Nel caso in cui il titolo sia entro i limiti previsti è possibile assegnare una nuova data limite di utilizzazione, che non deve comunque essere superiore alla metà del periodo di iniziale validità.

2.1.3 Stoccaggio ed eliminazione

Per garantire la tracciabilità, i certificati di analisi debbono essere conservati ordinatamente e riportare data di arrivo, quantità acquistata, nome del fornitore.

Alcuni principi generali prevedono la separazione di combustibili da comburenti, e di acidi da basi.

Le sostanze infiammabili devono essere conservate in armadio ignifugo chiuso a chiave.

E' necessario attenersi sempre alle indicazioni del fornitore per quanto concerne la conservazione.

Le NBP non prevedono un registro di scarico della materia prima utilizzata, pertanto tale registro dovrà essere implementato solo per le sostanze stupefacenti, come da normativa vigente.

Il registro di carico e scarico delle materie prime considerate sostanze stupefacenti (a mero titolo di esempio, la codeina che viene utilizzata per l'allestimento di soluzione orale di codeina) dovrà essere gestito come previsto dalla normativa vigente, predisponendo una pagina dedicata ad ogni sostanza, e registrando ogni entrata e uscita secondo quanto previsto dalla normativa e da eventuali istruzioni operative interne.

2.1.4 Scheda tecnica, certificato di analisi e schede di sicurezza

La materia prima viene spedita corredata da documentazione specifica che il farmacista deve visionare e controllare, prima di procedere con l'accettazione del prodotto consegnato e il suo successivo stoccaggio.

In particolare, è onere del fornitore redigere, per ogni lotto, il certificato di analisi, che deve essere conservato per opportune verifiche che dovessero rendersi necessarie.

Nel certificato di analisi sono trascritte le specifiche di qualità della sostanza come riportato nella monografia ed i risultati pertinenti al campione di materia prima in questione.

Il certificato di analisi 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.

Tale documento deve essere conservato in cartaceo in farmacia, e deve essere collegato in modo inequivocabile alla sostanza a cui fa riferimento, ad esempio tramite un codice alfanumerico.

Si ricorda, tuttavia, che è responsabilità del farmacista identificare e accertare la qualità della sostanza prima del suo impiego (Norme di Buona Preparazione); pertanto, è opportuno, oltre alla verifica del certificato di analisi (che va sempre confrontato con quanto presente nella monografia riportata in Farmacopea), procedere con un'identificazione aggiuntiva, ad esempio tramite verifica del punto di fusione (per sostanze inorganiche), verifica del pH o cromatografia su strato sottile.

Per ciascuna materia prima classificata come pericolosa, conservata in laboratorio, è necessario avere a disposizione una scheda di sicurezza (SDS) recente.

La scheda di sicurezza, che deve essere fornita dal produttore/distributore, è un documento di importanza fondamentale, in quanto riporta le informazioni necessarie per la manipolazione in sicurezza della sostanza, specificando quali dispositivi di protezione individuale sia necessario utilizzare (ad esempio: guanti in lattice oppure guanti in nitrile), quali dispositivi di protezione collettiva e quali precauzioni osservare per lo smaltimento.

Data l'importanza delle informazioni riportate sulla scheda di sicurezza, si consiglia al farmacista di prendere visione SEMPRE della stessa, qualora sia la prima volta che si manipola una sostanza pericolosa, e di "non fidarsi della propria memoria", anche per sostanze già manipolate, rileggendo spesso i contenuti delle schede di sicurezza, in modo da operare in condizioni di sicurezza per il lavoratore conformi al D.lgs. 81/2008.

Al momento dello smaltimento delle sostanze, il farmacista ospedaliero dovrà prendere contatti con la struttura preposta, all'interno della struttura, allo smaltimento di rifiuti speciali (ad esempio: rischio clinico). La struttura fornirà indicazioni su come procedere per l'eliminazione delle sostanze scadute o comunque da eliminare, e per i rifiuti pericolosi, sulla base di quanto riportato nelle schede di sicurezza.

E' bene ricordare che le sostanze devono essere dichiarate dal farmacista alla struttura competente, con cadenza regolare concordata con la struttura, in modo che si possa procedere alla valutazione del rischio a cui è soggetto il farmacista preparatore, e delle precauzioni da usare nella manipolazione e nello smaltimento.

2.2 Strumentazione di laboratorio

2.2.1 Gestione e manutenzione

Il primo riferimento alla strumentazione obbligatoria che deve essere in possesso dei laboratori delle Farmacie è costituito dall'Art. 34, del Regolamento per il Servizio Farmaceutico di cui al Regio Decreto n. 1706 del 30 settembre 1938, che specifica che nella Farmacopea Ufficiale debbano essere indicati “gli apparecchi e gli utensili indispensabili di ciascuna farmacia”.

Nella Farmacopea Ufficiale, tale elenco è riportato nella Tabella 6, aggiornata continuamente nel corso degli anni..

La Tabella 6, prevede nell'edizione attuale (XII Ed.):

1. Bilancia sensibile al mg (divisione reale (d) della scala = 0,001g) della portata di almeno 500 g o in alternativa due distinte bilance, l'una sensibile al mg (d = 0,001g) della portata di almeno 50 g e l'altra sensibile a 0,50 g (d = 0,50g) della portata di almeno 2 kg;
2. Bagnomaria od altra apparecchiatura idonea ad assicurare, nel riscaldamento, temperature fino a 100 °C;
3. Armadio frigorifero in grado di assicurare le corrette condizioni di conservazione, compresi i limiti di temperatura quando previsti;
4. Apparecchio per il punto di fusione;
5. Corredo di vetreria chimica comune e graduata, sufficiente alla esecuzione delle preparazioni;
6. Percolatore - Concentratore a vuoto;
7. Incapsulatrice;
8. Comprimitrice;
9. Sistema di aspirazione per polveri;
10. Stampi o valve in plastica per ovuli e supposte;
11. Strumentazione e dispositivi necessari a garantire la sterilità delle preparazioni;

La Tabella specifica che le apparecchiature previste dal punto 6 al punto 10 sono obbligatorie solamente per quelle Farmacie che producono i relativi preparati così, come l'obbligo di strumentazione di cui al punto 11 è da intendersi solamente per le Farmacie che allestiscono preparati sterili.

Tale elenco costituisce una dotazione minima che le farmacie che allestiscono preparati officinali e magistrali devono acquisire e mantenere, ma il laboratorio, a seconda del tipo di preparazioni che allestisce, può dotarsi di apparecchiature aggiuntive, atte a facilitare il lavoro del farmacista preparatore e a migliorare la qualità dei preparati, garantendo di conseguenza un minore rischio per l'utilizzatore finale, cioè il paziente a cui viene somministrato il preparato magistrale o officinale.

Ciò consente da un lato di poter introdurre innovazioni tecnologiche, che spesso precedono l'aggiornamento della normativa; dall'altro la disponibilità delle apparecchiature va intesa come funzionale al tipo di attività che il laboratorio intraprende; in altri termini, in un laboratorio galenico va contemplato non solo tutto ciò che è previsto dalla Tabella 6 ma anche tutto il necessario al fine di garantire un prodotto di qualità, sicuro ed efficace.

Risulta pertanto chiaro che quanto previsto dalla Tabella 6 è un set minimo di strumentazione che spesso viene integrato da ulteriore apparecchiatura necessaria all'allestimento dei preparati e tale set viene impostato e integrato nel tempo in base alle preparazioni che si allestiscono in laboratorio.

Per la strumentazione, sia essa obbligatoria o meno, è inoltre necessario fare alcune considerazioni: in primo luogo bisogna effettuare il collaudo, se applicabile, prima di introdurla nella linea di produzione, poi bisogna prevedere una calendarizzazione dei controlli e conservare un registro con gli esiti di quelli effettuati e delle certificazioni delle tarature, da effettuare in base al tipo di apparecchiatura e a quanto riportato sui manuali d'uso delle apparecchiature stesse. È importante sottolineare che il Farmacista è responsabile della validità in essere di collaudi, prove tecniche e funzionali, tarature, pur essendo questi di competenza nell'esecuzione, dei servizi di ingegneria clinica.

I certificati di taratura devono essere presenti per qualsiasi apparecchiatura che effettua misurazioni: se può sembrare ovvio doverli possedere per le bilance, si ricorda che ciò vale anche per quelle apparecchiature che possono sembrare più semplici, come cilindri graduati, matracci e in generale la vetreria con cui si effettuano misurazioni e operazioni farmaceutiche come, ad esempio, il portare a volume. A proposito di vetreria si rammenta che dovrà essere infrangibile, resistente alle alte temperature e dovrà essere previsto un piano di sostituzione periodica: seppur si pensi al vetro come un materiale inalterabile, va considerato che nel lungo periodo può perdere le sue proprietà meccaniche.

Un altro interessante spunto per comprendere quale altra strumentazione, seppur non obbligatoria, sia consigliata o necessaria nei laboratori galenici, è dato da alcune preparazioni che di frequente vengono allestite nelle Farmacie Ospedaliere oppure la cui preparazione è stata introdotta negli ultimi anni.

Ad esempio, la possibilità di allestire l'estratto oleoso di infiorescenze di cannabis, ha reso necessaria l'acquisizione di apparecchiature non previste dalla Tabella 6 e che raramente, prima di quel momento, facevano parte della dotazione dei laboratori galenici; per l'allestimento di questa preparazione è infatti necessaria la stufa, per essiccare le infiorescenze, e il turboemulsore per miscelare l'olio e le infiorescenze precedentemente sminuzzate.

Inoltre, la normativa vigente (Decreto Ministeriale 09.11.2015) prevede che, per assicurare la qualità dell'estratto oleoso/olio di cannabis, la titolazione del/i principio/i attivo/i venga effettuata per ciascuna preparazione magistrale con metodologie sensibili e specifiche quali la cromatografia liquida o gassosa accoppiate alla spettrometria di massa, oppure che il metodo di estrazione deve essere autorizzato ai sensi della normativa vigente.

Tali strumenti, che presentano dei costi elevati (nell'ordine delle centinaia di migliaia di euro), non facevano parte della dotazione dei laboratori galenici di molte farmacie, tuttavia, sono indispensabili per le farmacie che vogliono allestire questo tipo di preparati su base regolare, in modo da rendersi indipendenti da terzi.

Un secondo esempio è dato dalle preparazioni di soluzioni e sospensioni che richiedono un'agitazione costante e prolungata come alcune soluzioni e sospensioni e per le quali sarà necessario acquisire un agitatore da laboratorio che imprime il movimento alla preparazione tramite la rotazione di un'ancoretta magnetica.

Indipendentemente dal tipo di apparecchiatura, sarà necessario una richiesta di collaudo e/o prova funzionale elettrica, se del caso, all'ingegneria clinica del proprio Ente e sarà cura della Farmacia la richiesta periodica di taratura per gli strumenti di misurazione.

Risulta pertanto chiaro quanto la Tabella 6 sia non tanto un requisito minimo da soddisfare, bensì un punto di partenza per l'allestimento di un laboratorio di produzione galenica di che possa soddisfare

la domanda e le esigenze della struttura ospedaliera in cui si trova.

2.2.2 Vetreria

Il laboratorio di preparazioni galeniche si deve dotare, oltre che della strumentazione adeguata sopra citata, anche di un corredo di vetreria adeguato alla tipologia, alla frequenza e ai volumi di preparazioni che ivi vengono allestite, come previsto da Farmacopea.

Il corredo di vetreria include (ma non si limita a) becher, matracci tarati, cilindri graduati, imbuti, agitatori, specilli e ogni altro strumento che possa essere utile per allestire le preparazioni.

La vetreria è, di norma, prodotta con vetro borosilicato (Pyrex®, Schott-Duran®) e, come per il resto della strumentazione e dei materiali che vengono utilizzati in laboratorio, deve rispondere a determinati standard di qualità (DIN e ISO).

Gli strumenti volumetrici, come i matracci e i cilindri, riportano stampigliata la classe (AS, A, B), e la norma di qualità a cui rispondono. La diversa classe corrisponde ad una diversa precisione nella misurazione, e di ciò è necessario tenere conto in fase di scelta della vetreria da utilizzare, a seconda della precisione e accuratezza di cui si necessita.

Inoltre, ogni articolo è corredato da scheda tecnica e scheda di sicurezza.

Sulla scheda tecnica sono riportate tutte le indicazioni per la messa in opera e la manutenzione della vetreria, comprese indicazioni sulla necessità, se presente, di ritaratura.

Devono anche essere predisposte delle procedure idonee per il lavaggio della strumentazione utilizzata. Per quanto concerne il lavaggio della vetreria, in assenza di lavavetreria si raccomanda di prevedere un percorso “sporco” e uno “pulito”, onde evitare contaminazioni. Lo scarico dei lavaggi inoltre dovrà esser connesso ad un sistema di raccolta dei reflui dedicato oppure ad un contenitore amovibile per la raccolta di rifiuti speciali - soluzioni chimiche. Si ricorda che le regole di smaltimento di ciascuna sostanza utilizzata in laboratorio, se non altrimenti indicato nella scheda tecnica, valgono anche per le acque di lavaggio, e che si deve evitare di immettere nell’ambiente sostanze pericolose e/o inquinanti.

Per l’asciugatura della strumentazione la soluzione ideale è avere in laboratorio un’apposita stufa.

La vetreria dovrà essere conservata in una zona dedicata, nelle condizioni adeguate, come specificato dalle Norme di Buona Preparazione. A tal proposito, per mantenerne lo stato di pulizia, si segnala che è raccomandabile conservare la vetreria pulita in un armadio chiuso, eventualmente coperta da carta di alluminio per prevenire l’ingresso di polvere.

Si segnala altresì che, ove possibile, è raccomandabile l’utilizzo di vetreria dedicata alla singola preparazione (anche se non specificato sulla scheda tecnica delle sostanze), in modo da ridurre ulteriormente il rischio di contaminazioni crociate.

2.3 Forme Farmaceutiche

L’allestimento di preparati galenici non sterili in farmacia ospedaliera nasce come risposta alle richieste clinico-farmacologiche sempre più personalizzate e alla necessità di rispondere a bisogni clinici concreti. Le preparazioni magistrali, infatti, sono indispensabili per garantire la terapia nei casi in cui non sia disponibile un medicinale prodotto industrialmente, poiché permettono di allestire preparazioni a dosaggi personalizzati, indispensabili ad esempio in caso di pazienti pediatrici, o con

peso non conforme, o affetti da patologie che richiedano una personalizzazione del dosaggio, spesso non ottenibile utilizzando medicinali prodotti industrialmente (ad esempio: insufficienza renale).

L'attività del farmacista ospedaliero è fondamentale della produzione galenica non sterile e prevede il controllo della prescrizione medica, la valutazione degli aspetti tecnico-farmaceutici (compatibilità e stabilità chimico fisica), la valutazione degli aspetti farmacologici (indicazione terapeutica, dosaggio, farmacocinetica, ecc.), conoscenza e applicazione degli aspetti legislativi nel rispetto di specifiche norme, divieti e limitazioni. Il farmacista è responsabile della qualità delle sostanze e della corretta tecnica di preparazione per assicurare efficacia e sicurezza del medicinale galenico allestito estemporaneamente per quel determinato paziente a quel dosaggio e con quella forma farmaceutica.

Si definisce forma farmaceutica ogni tipologia di medicinale presente in commercio, ed è la forma sotto cui il farmaco si presenta. Esistono svariate categorie di forme farmaceutiche suddivise per struttura morfologica, composizione chimico-fisica e indicazione posologica in base al paziente e relativa necessità terapeutica.

Le forme farmaceutiche possono essere classificate in solide (polveri, granulati, compresse e capsule), preparazioni liquide per applicazione cutanea, preparazioni liquide per uso orale, preparazioni semisolide per applicazione cutanea (unguenti, paste, geli, creme) e preparazioni infusionali sterili.

Le Norme di Buona Preparazione (NBP) della Farmacopea Ufficiale XII (FU XII) assegnano al farmacista il ruolo di responsabile della qualità. Quest'ultima si basa su una pianificazione, convalida, documentazione delle attività costantemente aggiornata e sulla definizione di responsabilità ben precise: il farmacista, infatti, può, secondo FU, delegare "parte delle operazioni più semplici e ripetitive" a personale tecnico autorizzato, ma risulta essere, in ultimo, il responsabile di ogni singola preparazione effettuata. La FU sottolinea che compiti e responsabilità debbano essere ben stabiliti e dettagliati; sono quindi necessarie delle procedure operative per tutte le attività che possono compromettere la qualità dei farmaci preparati. Tutte le procedure e le istruzioni di lavoro devono essere riportate in forma scritta corredate da un foglio di lavorazione in cui vengano riportate le varie fasi della preparazione, con indicati anche i controlli da eseguire.

In ogni caso il farmacista, prima di iniziare la preparazione, deve controllare:

- La dose, la compatibilità e la stabilità chimico-fisica della formulazione;
- L'identità, la conservazione, la data limite di utilizzo delle materie prime;
- La qualità dei contenitori e la loro idoneità alle caratteristiche della preparazione;
- I locali, la pulizia ed il corretto funzionamento della strumentazione;
- La corretta vestizione e la formazione degli operatori.

Una persona diversa da chi ha effettuato la preparazione, secondo quanto espressamente sottolineato dal paragrafo 8 della FU, controlla, inoltre, la qualità della preparazione stessa andando a verificare che le procedure siano state rispettate, controllando l'aspetto del preparato, la tenuta del confezionamento e la corretta compilazione dell'etichetta, oltre al numero di dosi-forma da dispensare e l'uniformità di massa per le forme farmaceutiche a dose unica: nessuna dose forma del campione deve discostarsi del $\pm 10\%$ dal peso medio; il pH della soluzione (se necessario); La ridispersibilità delle fasi per emulsioni/sospensioni.

Verranno di seguito argomentate le forme farmaceutiche utili allo specializzando in formazione ossia quelle che più comunemente vengono allestite nelle Aziende Ospedaliere e nelle Farmacie territoriali.

2.3.1 Forme Farmaceutiche a dose unica

Le forme farmaceutiche a dose unica (capsule, compresse, cartine, cachet) sono le forme farmaceutiche più diffuse per la terapia cronica o domiciliare, specialmente in ragione della maggior facilità di impiego da parte del paziente. In particolare in età pediatrica, importante ambito di applicazione della galenica non sterile, le vie di somministrazioni preferibili sono quella rettale e quella orale. La via rettale presenta gli inconvenienti di possibile espulsione e di poca maneggevolezza nei dosaggi, oltre che la scarsa compliance del paziente. Le formulazioni orali, invece, sono più maneggevoli e con i dovuti accorgimenti nella scelta dei componenti e delle tecniche farmaceutiche, permettono di raggiungere elevati livelli di compliance, facilità e agilità nella somministrazione.

Trattandosi di norma di formulazioni solide, come per tutte le formulazioni solide, liquide non acquose o con un contenuto alcolico non inferiore al 25 per cento è prevista una validità (scadenza) non oltre il 25 per cento del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati; tale periodo non può comunque superare i 6 mesi. Le norme di buona preparazione riportano inoltre: “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”; nella preparazione dell’etichetta del prodotto allestito è obbligatorio per il farmacista indicare la corretta data di validità.

Cartine

La più semplice forma farmaceutica solida è costituita dalle polveri, galeniche o industriali che devono soddisfare specifici requisiti indicati dalla FU. La formulazione di farmaci in polvere, per impieghi non aspersori, è a volte preferibile rispetto alle compresse sia per la possibilità di adattare meglio la dose al paziente, sia per la maggior biodisponibilità dovuta all’eliminazione della fase di disaggregazione della compressa.

La produzione galenica generalmente prevede la miscelazione delle polveri di principio attivo con eccipienti diluenti (a titolo di esempio il lattosio), qualora la quantità di principio attivo non sia sufficiente per garantire la preparazione di una forma farmaceutica maneggevole. Si può anche prevedere l’aggiunta di ulteriori eccipienti con diverse funzioni, a seconda della miscela di polveri che si deve preparare. Ad esempio, si può prevedere l’utilizzo di un terzo componente (ad es. caolino, talco, ecc.) che, miscelato al primo, agendo da barriera protettiva limita il contatto tra le polveri eutettiche.

L’utilizzo di eccipiente è un’operazione piuttosto comune ma che può nascondere alcune insidie: non è sufficiente, infatti, selezionare un eccipiente farmaceutico inerte qualsiasi o individuarne uno che possa andare bene per tutte le preparazioni, ma è necessario fare una valutazione basata in primo luogo sulla granulometria che dovrà essere equiparabile a quella della polvere di principio attivo con

cui sarà mescolato; una scelta ponderata sarà utile per ottenere una miscelazione efficace ed evitare fenomeni come quelli della segregazione.

La miscelazione deve avvenire con il metodo della diluizione geometrica ed è buona norma utilizzare un colorante inerte per verificare che il processo avvenga in modo efficace; in merito al colorante va prestata attenzione in ambito pediatrico poiché l'Allegato V del Reg. EU 1333/2008 prevede quelli per i quali è necessario riportare in etichetta la dicitura “[E+numero] *può influire negativamente sull'attività e sull'attenzione dei bambini*”; pur non essendo vietati in ambito pediatrico è preferibile prendere in considerazione altri coloranti rispetto a quelli presenti nel suddetto allegato.

Per le operazioni di miscelazione ci si può avvalere di miscelatori, ne esistono di vari tipi ma per norma generale constano di un contenitore sottoposto ad agitazione; per migliorare l'operazione è possibile inserire nel contenitore sfere di acciaio o ceramica che, oltre a rendere più efficiente il processo, mettono in atto anche un'azione di macinazione e uniformazione della granulometria.

Se la polvere è destinata alla ricostituzione in soluzione o sospensione è bene valutare anche l'utilizzo di un opportuno conservante.

Tra le forme solide più usate per i neonati ed i bambini più piccoli ci sono sicuramente le polveri, suddivise in cartine, piuttosto che compresse o capsule. Una dose di polvere prescritta dal medico può essere anche, ad esempio, una porzione di compressa o di capsula opportunamente pesata e confezionata dal farmacista in una cartina. Si ricorda che lo sconfezionamento di medicinali per l'allestimento di preparati magistrali, seppur riconosciuto legittimo dal **Consiglio di Stato**, che, con sentenza n. 4257/2015, ha riconosciuto legittimo lo sconfezionamento dei medicinali prodotti industrialmente per utilizzare il relativo principio attivo nell'allestimento di una formula galenica magistrale, è da riservarsi ai soli casi in cui il principio attivo sia irreperibile allo stato di materia prima. Inoltre, vanno sempre considerati i principi espressi nella Raccomandazione Ministeriale n.19 “Manipolazione di Forme Farmaceutiche Orali Solide”, che declina i rischi insiti nella manipolazione di forme farmaceutiche orali solide, e fornisce indicazioni su come minimizzare tali rischi.

Per rendere più agevole la somministrazione, la polvere può essere dispersa all'interno di una bevanda dal gusto gradevole (ad esempio acqua zuccherata, succo di frutta, purea di mela) immediatamente prima dell'uso. Deve però essere verificato, da parte del farmacista, che la dispersione nel liquido non influenzi la biodisponibilità del principio attivo. A titolo di esempio, solitamente si sconsiglia la dispersione in una piccola quantità di latte (a meno che non esplicitamente permessa), in quanto il calcio contenuto nel latte può interferire con l'assorbimento di alcuni principi attivi (come le tetracicline).

Il granulato è una [preparazione](#) solida costituita da aggregati solidi, secchi, di particelle di polvere, sufficientemente resistenti a manipolazioni energiche e destinati alla [somministrazione orale](#). Il granulato contiene uno o più principi attivi con o senza [eccipienti](#) e, se necessario, [coloranti](#) autorizzati o sostanze aromatizzanti. La preparazione di granulati è molto poco diffusa nella produzione ospedaliera, nei casi in cui i granulati vengano allestiti sono utilizzati per migliorarne la palatabilità o per migliorare la biodisponibilità del principio attivo. I granuli a tale scopo possono essere resi effervescenti, in questo caso, oltre ad impiegare recipienti ben chiudibili, occorre minimizzare la presenza di acqua per evitare che l'effervescenza prodotta dall'anidride carbonica (liberata dall'acido tartarico o citrico) si sviluppi durante la preparazione del granulato. I granulati effervescenti contengono componenti a reazione acida e carbonati o bicarbonati in grado di

reagire rapidamente, in presenza di acqua, liberando anidride carbonica.

Un comune metodo di preparazione prevede bicarbonato di sodio e acido citrico (di cui il 20-25% monoidrato), unitamente ad altri componenti miscelati e riscaldati fino alla liberazione di acqua di cristallizzazione dell'acido citrico che agisce da agente granulante.

Le compresse

Le compresse sono forme farmaceutiche unidose preparate comprimendo, con apposite macchine comprimitrici, volumi uguali di sostanze solide allo stato di polveri o granuli. Questa forma farmaceutica è notevolmente diffusa a livello industriale ma nella produzione galenica ospedaliera trova difficilmente applicazione in quanto richiede l'uso di comprimitrici che, anche nei modelli più basilari, sono apparecchiature ingombranti e costose e la cui acquisizione può essere giustificata solamente da certi volumi di produzione.

Le capsule

Le capsule sono forme farmaceutiche monodose per uso orale, all'interno delle quali si possono introdurre granulati, polveri o miscele oleose.

Le capsule sono costituite da gelatina o idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), da un agente plasticizzante (glicerina, sorbitolo, amido), da sostanze conservanti (ad es. piccole quantità di anidride solforosa per prevenire la crescita di muffe e batteri sulla gelatina che costituisce un ottimo terreno di coltura), e da coloranti naturali e opacizzanti (in assenza di questi ultimi, generalmente biossido di titanio, la capsula è trasparente). Nel caso sia necessario allestire una formulazione gastroresistente, si ricorre alla cellulosa acetofalato (polimero enterosolubile).

Ricorrere alla formulazione in capsule può essere utile anche per coprire un sapore particolarmente sgradevole, per contenere una sostanza fluida o per proteggere il principio attivo dall'azione dei succhi gastrici.

La Farmacia acquista l'involucro della capsula prodotto industrialmente e attraverso l'utilizzo di un incapsulatrice manuale o semi automatica si occupa del loro allestimento/riempimento. Le polveri all'interno della capsula contengono il principio attivo ed eventuali eccipienti come leganti, disintegranti, diluenti, [glidanti](#) e conservanti.

Al termine dell'attività di allestimento di tutte le forme farmaceutiche solide (polveri/cartine, capsule ecc.) il farmacista deve effettuare il saggio di uniformità di massa previsto dalla Farmacopea Ufficiale per le forme farmaceutiche a dose unica. Il saggio si basa sulla determinazione dei contenuti individuali di principio attivo in un numero di unità a dose unica, per verificare se sono compresi entro i limiti stabiliti in rapporto al contenuto medio del campione. Per assicurare l'uniformità delle unità di dosaggio, ciascuna unità di un lotto deve avere un contenuto di sostanza attiva compreso entro un ristretto intervallo rispetto al valore indicato in etichetta. Se non diversamente prescritto o giustificato e autorizzato, le unità con un contenuto in principio attivo inferiore a 2 mg o inferiore al 2 % della massa totale soddisfano il saggio per l'uniformità di contenuto per le forme farmaceutiche a dose unica.

Uniformità di massa (secondo FU e secondo NBP): "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”.

Preparazioni suppositorie

Con il termine suppositori, si intendono le forme farmaceutiche di consistenza solida o semisolida, destinate all'introduzione rettale, vaginale o uretrale. La F.U. prevede per le supposte e gli ovuli la determinazione dell'uniformità di massa, dell'uniformità di contenuto (se il contenuto in p.a. è inferiore a 2 mg o inferiore al 2% della massa totale) della massa o volume rilasciabile, del tempo di dissoluzione.

Supposte

Le supposte sono preparazioni semisolide a dose unica. La forma, il volume e la consistenza delle supposte sono adatti alla somministrazione rettale. Esse contengono uno o più principi attivi diversi disciolti o dispersi in una adatta base che può essere solubile, dispersibile in acqua o fondere alla temperatura corporea.

L'ampolla rettale contiene un liquido, il cui pH (pH = 7.2), non essendo tamponato, varia in funzione della natura dell'eventuale medicamento introdotto. Le mucose rettali sono riccamente vascolarizzate dalle vene emorroidarie inferiori, medie e superiori; le prime due conducono direttamente nel circolo generale, mentre le vene superiori attraversano il fegato. In realtà, esperienze cliniche hanno dimostrato che buona parte del farmaco introdotto nell'ampolla rettale raggiunge comunque il fegato. I vantaggi di questa formulazione sono dunque riassumibili nella facilità di somministrazione ai bambini e in generale a pazienti non collaborativi, nell'evitare l'inattivazione da parte dei succhi gastrici ed in un buon assorbimento.

Nell'allestimento delle supposte è fondamentale la scelta dell'eccipiente adatto e la determinazione della quantità. L'eccipiente scelto deve: essere solido a temperatura ambiente, deve fondere o dissolversi a temperatura corporea, non irritare le mucose, essere compatibile con i principi attivi utilizzati e consentirne l'effetto terapeutico desiderato (locale o sistemico), avere un grado elevato di stabilità (non irrancidire). Gli eccipienti utilizzabili si dividono in: LIPOFILI (ad es. burro di cacao, gliceridi semisintetici) e IDROFILI (ad es. gelatina glicerinata, mix di polietilenglicoli o PEG). Alla massa di eccipiente si possono aggiungere altre sostanze ad azione coadiuvante come i conservanti, gli antiossidanti, nel caso di impiego di eccipienti liofili, l'olio di vaselina per ridurre il punto di fusione, cere o magnesio carbonato per alzarlo.

Per la preparazione è necessario fondere l'eccipiente scelto a bagnomaria, disperdere i principi attivi nell'eccipiente fuso, sotto agitazione e poi colare la massa ancora calda negli stampi fino a riempimento. La massa va lasciata raffreddare gradualmente (per qualche minuto) e poi togliere le supposte e procedere al confezionamento.

Come per tutte le altre preparazioni è necessario determinare la data limite di utilizzazione da indicare in etichetta e compilare la documentazione secondo quanto previsto nelle procedure delle preparazioni magistrali e officinali.

2.3.2 Forme farmaceutiche per uso topico

Il laboratorio galenico della farmacia ospedaliera può essere chiamato a produrre, per i reparti o per singolo paziente, anche delle forme farmaceutiche ad uso topico, qualora non siano disponibili formulazioni industriali o sia necessario un dosaggio personalizzato.

A mero titolo di esempio, possono essere preparate creme e unguenti, sia come preparazione magistrale che officinale, come da monografia in Farmacopea.

Le preparazioni destinate ad uso locale sono: unguenti, pomate, creme, lozioni, gel, schiume.

Le preparazioni semisolide sono destinate al rilascio locale o transdermico di principi attivi, oppure hanno azione emolliente o protettiva. Hanno aspetto omogeneo e sono costituite da una base semplice o composta in cui, usualmente, sono disciolti o dispersi uno o più principi attivi. Secondo la sua composizione, la base può influenzare l'azione della preparazione. Le basi possono essere sistemi ad una fase o multifase. Secondo la natura della base, la preparazione può avere carattere idrofilo o idrofobo (lipofilo), può contenere additivi adatti come antimicrobici, antiossidanti, stabilizzanti, emulsionanti, addensanti e sostanze che aumentano l'assorbimento. Le preparazioni destinate all'uso su larghe ferite aperte o sulla pelle gravemente danneggiata sono sterili. Se del caso, i contenitori per le preparazioni semisolide per applicazione cutanea soddisfano alle specifiche dei "Materiali usati nella fabbricazione di contenitori" e "Contenitori" (FU in vigore). Si possono distinguere varie categorie di preparazioni semisolide per applicazione cutanea: unguenti, creme, geli, paste, cataplasmi, impiastri medicati.

UNGUENTI: un unguento è costituito da una base monofasica in cui possono essere disperse sostanze solide o liquide.

CREME: le creme sono preparazioni multifase costituite da una fase lipofila e da una fase acquosa.

GELI: i geli sono costituiti da liquidi gelificati per mezzo di opportuni gelificanti. **PASTE:** le paste sono preparazioni semisolide per applicazione cutanee che contengono, finemente dispersi nella base, solidi in grandi proporzioni.

Nel caso della preparazioni semisolide i controlli da effettuare sono relativi alla verifica della correttezza delle procedure eseguite: controllo dell'aspetto, controllo della quantità da dispensare, controllo della tenuta del confezionamento e verifica della corretta compilazione dell'etichetta.

2.3.3 Preparazioni farmaceutiche liquide – soluzioni e sospensioni

Sono soluzioni, emulsioni o sospensioni che contengono uno o più principi attivi in un veicolo adatto e possono essere anche costituite da principi attivi liquidi usati come tali (liquidi orali). Alcune preparazioni liquide per uso orale sono ottenute per diluizione di preparazioni liquide concentrate o da polveri o granulati per la preparazione di soluzioni o sospensioni orali oppure di gocce orali o sciroppi, utilizzando un veicolo adatto. Il veicolo per ogni preparazione per uso orale è scelto in funzione della natura del o dei principi attivi e per migliorare la palatabilità del preparato finale.

Le preparazioni liquide per uso orale possono contenere adatti antimicrobici, antiossidanti e altri eccipienti.

I pazienti in età pediatrica rappresentano il tipico esempio di soggetti con difficoltà nella deglutizione di forme farmaceutiche solide, per cui se è possibile si tende ad allestire preparati liquidi ad uso orale in quanto più facili da somministrare, essendo a concentrazione nota è possibile variare il dosaggio

nel corso terapia semplicemente cambiando la quantità assunta e per il farmacista sono di più rapida e agile esecuzione.

Poiché la necessità di preparati magistrali si verifica anche in pazienti molto piccoli, talvolta neonati (anche pretermine), che presentano repentini e costanti aumenti di peso (e quindi di dosaggio), la possibilità di adattare il dosaggio variando il volume di liquido da somministrare permette di effettuare i cambiamenti necessari senza dover allestire ogni volta una nuova preparazione, come inevitabile nel caso ad esempio di cartine.

La preparazione di una soluzione liquida è sicuramente più agevole rispetto a confezionare cartine, che significa effettuare un gran numero di pesate e aumentare il margine di errore intrinseco in questo tipo di operazione; inoltre alcuni dosaggi sono molto piccoli e devono essere ripetuti per due o tre volte al giorno.

A questo proposito, si segnala, quale esempio, il caso del captopril.

Il captopril è un ACE-inibitore, inserito negli elenchi AIFA per farmaci ad uso consolidato in ambito pediatrico per ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, proteinuria nelle nefriti o diabete. L'utilizzo è previsto, off label, sin dal primo mese di vita del bambino.

Per tale farmaco, è stato documentato il rischio di inefficacia o sovradosaggio in caso di formulazioni prodotte manipolando forme farmaceutiche per adulti. Pertanto, l'allestimento di preparazioni magistrali standardizzate, preparate a partire dalla polvere di principio attivo puro, quali ad esempio quelle riportate nel "Codice di galenica Clinica", edito da SIFO, può contribuire a ridurre la variabilità riscontrata nella risposta al medicinale.

Sciropi

Gli sciropi sono adatti in particolare per medicinali di sapore amaro (come i lassativi antrachinonici), salino o comunque sgradevole (fluidificanti, bechici). Essi vengono considerati la forma farmaceutica di somministrazione elettiva per bambini, anziani e tutti coloro che hanno difficoltà a deglutire. Nella tradizione galenica per uno sciroppo è essenziale una elevata concentrazione di zucchero per conferire al preparato il caratteristico sapore dolce in grado di coprire il sapore amaro di molti farmaci.

Lo sciroppo è infatti definito come una preparazione acquosa caratterizzata dal gusto dolce e viscosità elevata. Gli sciropi possono contenere saccarosio ad una concentrazione di ALMENO IL 45% (m/m). Il gusto dolce può essere ottenuto utilizzando altri polioli o dolcificanti.

I componenti dello sciroppo sono:

- ZUCCHERO (Saccarosio)
- 30-45% SOLUBILIZZANTI etanolo, glicerina (buona conservabilità a seguito della provata capacità di ostacolare ammuffimenti e fermentazioni a differenza di altri preparati in veicolo acquoso a bassa concentrazione di saccarosio.)

Generalmente gli sciropi contengono sostanze aromatiche o aromatizzanti. Ciascuna dose da un contenitore multidose viene somministrata per mezzo di un dispositivo adatto a misurare il volume prescritto. Il dispositivo è usualmente un cucchiaino o una tazza per volumi di 5 ml o multipli. Possiamo classificare gli sciropi in sciroppo semplice, sciropi aromatizzati e sciropi medicati.

Ricordiamo la composizione dello sciroppo semplice: saccarosio 665 g e acqua depurata 335 g.

Lo sciroppo è una delle preparazioni maggiormente utilizzate in pediatria; pertanto, può essere utile comprendere quali siano le maggiori criticità e considerazioni tecnologiche nella messa a punto di una formulazione per uso pediatrico:

1) LA SCELTA DEGLI ECCIPIENTI

Uno degli eccipienti più utilizzati in campo tecnologico è l'ETANOLO. L'uso di etanolo nei bambini può portare ad un'intossicazione acuta per sovradosaggio accidentale e a tossicità cronica per uso routinario, in malattie croniche. L'intossicazione è dovuta all'incompleto sviluppo enzimatico a livello epatico e all'elevata permeabilità della barriera ematoencefalica. È quindi necessario sostituire l'etanolo con altri eccipienti. Esempio: con la preparazione galenica magistrale di ranitidina è stato possibile sostituire l'etanolo presente nella specialità medicinale industriale ~~Ranidil~~[®], con sorbitolo, in quantità adeguate, in modo da limitare gli effetti collaterali. Il meccanismo di antagonismo sui recettori H2 per limitare l'acidità gastrica è infatti scelto da molto tempo per bambini e neonati che manifestano, con un forte pianto, condizioni di reflusso gastro-esofageo. Se opportunamente documentati con esame ecografico, è stato possibile porre rimedio in molti casi a questo problema. La American Academy of Pediatrics nel 1984 ha stabilito che nei prodotti pediatrici la concentrazione di etanolo deve essere 10% va indicato in etichetta il simbolo di pericolo.

Il GLICOLE PROPILENICO si può accumulare nell'organismo, per cui è controindicato nei bambini sotto i 2 anni di età perché il pool enzimatico di metabolismo non è ancora completamente maturo.

Può causare aritmia, crampi, danno epatico, fino alla morte.

I PARABENI, molto usati come conservanti, si legano alle proteine plasmatiche, non devono essere somministrati nei bambini con kernittero (ittero neonatale patologico con deposito di bilirubina libera nel tessuto cerebrale) e iperbilirubinemia (aumento eccessivo e non controllato della bilirubina). L'uso continuo potrebbe causare sensibilizzazione da contatto in bambini con dermatite atopica o eczema non classificato. La dose totale di SODIO BENZOATO somministrabile ad un bambino non deve superare i 10 mg/kg/die, perché il sistema metabolico è ancora immaturo. Potrebbe essere causa di sensibilizzazione, orticaria e dermatite atopica. Molti sono i problemi correlati all'uso di POLIALCOLI che possono dare origine a fenomeni di intolleranza. È frequente infatti l'intolleranza al fruttosio, che dà danno epatico, al lattosio, che causa malassorbimento, crampi addominali, diarrea osmotica, flatulenza. Effetto lassativo e disturbi gastro-intestinali come dolore e flatulenza possono verificarsi per intolleranza al sorbitolo che è metabolizzato a fruttosio. Lo xilitolo è un polialcol ben tollerato, ma ha scarso potere addolcente. Gli EDULCORANTI sono un'altra categoria di eccipienti molto sfruttata per rendere gradevole la preparazione ma sono allo stesso tempo connessi a diverse problematiche. La saccarina sodica è un edulcorante con un potere addolcente superiore di 500 volte a quello del saccarosio. Non è genotossica, ma ci sono state in passato molte discussioni sulla possibilità che causasse carcinoma alla vescica.

Può dare reazioni di ipersensibilità, prurito, orticaria, eczema. Non può essere assunta da

bambini allergici alle sulfonammidi. Deve essere sempre indicata in etichetta. L'aspartame (composto da due aminoacidi, l'acido aspartico e la fenilalanina), invece, pur avendo la stessa quantità di calorie, ha un potere addolcente, rispetto al saccarosio, maggiore di 200 volte. È massima l'attenzione su bambini con fenilchetonuria, infatti il contenuto di fenilalanina deve essere indicato in etichetta. Anche se rari, sono avvenuti episodi di ipersensibilità, con mal di testa e nervosismo, ed è ancora controverso il dibattito sulla sua tossicità in caso di assunzione di grandi quantità.

Data la versatilità di questa forma farmaceutica, gli sciroppi vengono largamente prescritti come preparazione magistrale, soprattutto nel caso di pazienti pediatrici.

Oltre agli sciroppi a base di saccarosio, preparati in prima persona dal farmacista, sono disponibili anche basi pronte, prodotte industrialmente e corredate da schede tecniche e informazioni riguardo alla compatibilità con una vasta gamma di principi attivi, che permettono di personalizzare la preparazione, garantendo però specifiche caratteristiche della base stessa.

2.3.4 Reagenti

Il laboratorio galenico della farmacia ospedaliera è anche responsabile dell'allestimento di reagenti di laboratorio, secondo formule officinali o magistrali.

Talvolta l'allestimento può anche limitarsi alla suddivisione della polvere reagente secondo dosaggi predefiniti.

Il farmacista ha la responsabilità di approvvigionarsi della materia prima con il grado di purezza adeguato per lo scopo, e di fornire le indicazioni adeguate per la manipolazione e lo smaltimento del reagente, come da scheda tecnica e da scheda di sicurezza.

2.4 Allestimento e preparazione sostanze pericolose

Le norme di buona preparazione rappresentano la normativa di riferimento per le procedure che vengono eseguite nelle farmacie che allestiscono preparati officinali non sterili su scala ridotta e preparati magistrali non sterili. 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 che non impiegano sostanze classificate come pericolose, potranno essere sufficienti istruzioni più generiche a seconda della forma farmaceutica, invece procedure particolari dovranno essere previste in caso di utilizzazione di sostanze pericolose.

Nel caso di sostanze pericolose, secondo il Regolamento UE 453/2010, deve essere fornita al farmacista la scheda di sicurezza dal produttore o dal distributore intermedio. Il linguaggio utilizzato nella scheda di sicurezza deve essere semplice, chiaro e preciso ed evitare espressioni gergali, acronimi e abbreviazioni.

Indicazioni quali "può essere pericolosa", "nessun effetto sulla salute", "sicura nella maggior parte delle condizioni di utilizzo" o "innocua" o qualsiasi altra indicazione secondo cui la sostanza o la miscela non sono pericolose o qualsiasi altra indicazione non coerente con la classificazione di tale sostanza o miscela non devono essere usate sulla scheda. Se disponibili, si indicano anche le proprietà tossicologiche pertinenti delle sostanze pericolose di una miscela, quali DL50, stime della tossicità acuta o CL50.

Le sostanze pericolose, come tutte le altre sostanze, vengono identificate tramite delle “indicazioni di pericolo” (Hazard - “H”) che stabiliscono in modo sintetico la natura dei pericoli e danno una fondamentale indicazione sulla loro pericolosità per la salute, per la sicurezza e per l’ambiente; un elenco di riferimento di farmaci pericolosi in ambito sanitario è stato elaborato sia dall’Istituto nazionale per la sicurezza e la salute sul lavoro (NIOSH), che ha pubblicato anche un documento sulla gestione del rischio di tali sostanze durante la loro manipolazione, e dall’Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC).

2.4.1 Dispositivi di protezione individuale (DPI) e collettiva (DPC)

Durante l’allestimento di sostanze pericolose, il farmacista deve munirsi dei DPI monouso appropriati (ad esempio guanti monouso in lattice, in nitrile, in vinile, mascherine, sovracamici monouso, ecc.), i quali dovranno essere sostituiti dopo ogni utilizzo, per possibile contaminazione da sostanze pericolose, ed eliminati nei contenitori per rifiuti speciali.

Oltre agli appropriati DPI, sarà necessario utilizzare anche DPC adeguati, come ad esempio lavorare sotto cappa, per minimizzare la contaminazione dell’ambiente circostante. Inoltre, se possibile, è opportuno utilizzare un sistema chiuso al fine di ridurre il più possibile l’esposizione del personale alle sostanze che vengono manipolate, così come previsto nella Direttiva UE 2002/431. Fondamentale è la fase di etichettatura: una miscela contenente una o più sostanze classificate come pericolose in concentrazioni superiori a quelle cui si fa riferimento nell’Allegato II, Parte 2, del Regolamento CLP (CE) n. 1272/2008, va obbligatoriamente etichettata.

2.4.2 Sanificazione ambientale

Al termine della preparazione, è necessario procedere alla sanificazione dell’ambiente in cui è stato effettuato l’allestimento delle sostanze pericolose.

Per procedere con la sanificazione, si deve tener conto delle indicazioni riportate sulle schede tecniche e sulle schede dati di sicurezza delle materie prime impiegate per l’allestimento. Tutto ciò che è stato utilizzato deve essere lavato utilizzando idoneo detergente, solo dopo aver eliminato eventuali residui.

Tutti i rifiuti generati dall’allestimento e dalla sanificazione debbono essere posti in idoneo contenitore, preferibilmente sigillato, con chiara indicazione della sostanza contaminante, in modo da garantire un’identificazione immediata del pericolo.

Si ricorda che anche le acque di lavaggio debbono essere smaltite con apposita procedura, e non riversate negli scarichi (a meno che non sia stato predisposto uno scarico dedicato).

2.4.3 Controllo di processo e verifica a fine allestimento

Per mitigare i rischi connessi all’allestimento di preparazioni galeniche con sostanze pericolose, è necessario implementare controlli stringenti durante tutto il processo di allestimento.

Tali controlli sono misure volte ad assicurare che il prodotto finale sia stato allestito in modo accurato e sicuro, sia per l’operatore che per l’utilizzatore finale.

Elementi chiave di questi controlli sono:

- Addestramento del personale
- Controlli amministrativi, come ad esempio stabilire procedure operative standard (SOP)
- Controlli ambientali, come ad esempio controllare il grado di contaminazione dell’ambiente su base regolare (aria, superfici)

- Manutenzione della strumentazione
- Documentazione

I controlli di fine allestimento sono le verifiche che vengono effettuate prima che il prodotto venga consegnato all'operatore/paziente per l'utilizzo, e assicurano che il prodotto risponda ai requisiti di qualità e sia sicuro.

Elementi chiave sono:

- Ispezione del prodotto, al fine di identificare eventuali contaminanti visibili, difetti o incongruenze
- Verifica dell'etichettatura, per verificare che il prodotto sia stato etichettato correttamente, con tutte le informazioni necessarie
- Se necessari, test di sterilità o altri test richiesti dall'allestimento (ad esempio da Farmacopea).

Solo una volta che tutti questi controlli abbiano dato esito positivo, il preparato può essere dispensato.

2.5 Tariffazione

Il Ministero della Salute ha aggiornato con il decreto del 22 settembre 2017, dopo quasi 25 anni, la norma per la tariffa nazionale delle preparazioni galeniche (GU n.250 del 25-10-2017). Tale decreto è stato a sua volta rettificato con il decreto del 13 dicembre 2017 (GU n.24 del 30-01-2018) per apportare modifiche sia alla "Tabella dei prezzi delle sostanze" per inesattezze nel costo di otto sostanze, sia alla "Tabella dei costi di preparazione" per ridurre i costi a carico del paziente in caso la preparazione preveda l'uso di sostanze citotossiche, mutagene, teratogene ed emoderivate (l'addebito passa da 6 euro a 2,50 euro).

La tariffazione indicata nel presente decreto si applica a:

- 1- medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, detti "formule magistrali", che restano disciplinati dall'articolo 5 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94;
- 2- medicinali preparati estemporaneamente in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o delle Farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri dell'Unione europea, detti "formule officinali", e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia;
- 3- medicinali per uso umano autorizzati "all'uso in deroga per animali non destinati alla produzione di alimenti" in mancanza dei medicinali autorizzati per uso umano, o medicinali veterinari autorizzati in un altro stato membro dell'unione europea, con un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da un farmacista in farmacia a tale fine, conformemente alle indicazioni contenute in una prescrizione veterinaria.

Per definire il costo della preparazione galenica il decreto presenta due allegati:

- **ALLEGATO A**: dove sono riportati i prezzi per singola sostanza sulla base degli attuali prezzi di mercato. Se la sostanza non si trova in elenco, il prezzo (al netto dell'iva) è quello d'acquisto di cui si dovrà conservare prova documentale

- **ALLEGATO B:** dove sono indicati i costi della preparazione che sono stati definiti sulla base delle operazioni tecnologiche effettuate.

All'importo derivato dalle due tabelle si aggiungono anche altri costi quali:

- Il costo di materiali del recipiente, dei DPI e dei dispositivi medici necessari
- L'imposta sul valore aggiunto (IVA del 10%), ai sensi di legge
- L'incremento del 40% sul costo della sola preparazione per coprire il lavoro condotto dal farmacista prima e dopo l'allestimento, allo scopo di valutare ed esaminare la preparazione
- Eventuali supplementi connessi ad adempimenti previsti dalle normative di riferimento, come:
 - Sostanze classificate come pericolose per la salute umana con codice univoco "H-Hazard"
 - Sostanze di cui alla "Tabella dei Medicinali Sezione A" e alla "Tabella dei Medicinali Sezione B" del decreto DPR 309/90
 - Sostanze il cui impiego è considerato doping ai sensi dell'art.1 della legge 14 dicembre 2000, n. 376

→ NB. La novità rispetto al 1993 sta nel fatto che è stata sostituita la dizione "Diritto addizionale" con "Supplemento", inoltre qualora una stessa sostanza rientri in più di una categoria, il diritto di Euro 2,50 si applica tante volte (ovviamente max. 3 volte) per la stessa sostanza. Es. Morfina solfato è una sostanza pericolosa con codice H, è uno stupefacente appartenente alla Tabella medicinali sez. A, ed è un dopante di classe S7 pertanto per la morfina spetta 3 volte il supplemento di Euro 2,50, cioè Euro 7,50. Resta, invece, confermato che qualora siano presenti più di una sostanza appartenente alla stessa categoria, il supplemento di Euro 2,50 si applica una sola volta.

Esempio:

PREPARAZIONE LIQUIDA PER USO ORALE (SCIROPPO)

Prescrizione del medico: Efedrina cloridrato centigrammi dieci, Sodio benzoato g 4, Estratto fluido di poligala g 5, in veicolo sciropposo preservato e aromatizzato per somministrazione orale q.b. a g 200

Composizione	Quantità (g)	Tariffa (€/g)	Importo (€)
sodio benzoato	4	0,053	0,212
efedrina HCl <i>H 302, doping</i>	0,1	0,888	0,0888
poligala estratto fluido	5	0,061	0,305
metile p-idrossibenzoato	0,2	0,205	0,041
alcol etilico	2	0,02	0,04
arancia estratto fluido	3	0,027	0,081
saccarosio	116,84	0,022	2,5705
acqua	58,86	0,002	0,1177
acqua sol. efedrina	10	0,002	0,02
TOTALE MATERIE PRIME			3,476

supplemento art.8 (efedrina HCl)	Quantità	Ragione	Importo (€)
	1	Cod.H	2,5
	1	dopante	2,5

TOTALE SUPPLEMENTO	5
---------------------------	---

Operazioni tecnologiche: pesate, miscelazione

n. op. tecnologiche:	2
n. componenti:	6

Costo preparazione

fino a due comp. e 2 op. tec	6,65
componenti in più (4x0.8)	3,2

tot. preparazione 9,85
incremento 40 % 3,94



Materie prime	3,48 €
Supplemento	5 €
Preparazione	13,79 €
Recipiente	0,26 €
iva 10%	2,2526 €
TOTALE	24,7786 €
arr. Euro	24,78

Sui prezzi può inoltre essere effettuato uno sconto che può essere diversificato per forme farmaceutiche o per determinate preparazioni. Sono esclusi dallo sconto i costi per i supplementi legati alle rispettive normative, i diritti addizionali e il costo del recipiente.

La normativa prevede anche che se è necessario o è espressamente richiesto dal medico lo sconfezionamento di un medicinale industriale dotato di AIC, il costo dell'intero farmaco è a carico del paziente e l'eventuale residuo deve essere riconsegnato all'acquirente unitamente al foglietto illustrativo.

Normativa:

- D.M. 22 settembre 2017: "Aggiornamento della tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali" - (GU n.250 del 25-10-2017)
- D.M. 13 dicembre 2017: Rettifica e modifica del D.M 22/2017 recante: "Aggiornamento della tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali" - (GU n.24 del 30-01-2018)
- Allegato A – Tabella dei prezzi delle sostanze (GU n.24 del 30-01-2018)
- Allegato B – Tabella dei costi di preparazione (GU n.24 del 30-01-2018)

2.6 Manuale della qualità

Il sistema di controllo con cui viene gestita la qualità è generalmente chiamato Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ). La tipologia e il carico di lavoro della farmacia sono direttamente proporzionali alla complessità e alla formalizzazione del sistema di assicurazione della qualità. Infatti, nelle farmacie dove si eseguono preparazioni, le fasi del processo preparativo devono essere costantemente sotto adeguato controllo. Gli strumenti su cui si basa la gestione della qualità in farmacia sono: responsabilità, pianificazione, convalida dei processi e documentazione delle attività.

1. RESPONSABILITÀ

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

- *definire gli obiettivi e la politica della qualità della 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 assicurare che gli obiettivi siano definiti in modo adeguato e siano raggiunti in modo efficiente.*

Tra le responsabilità del farmacista titolare o direttore vi è anche la capacità organizzativa affinché le attività di preparazione e il normale servizio ai pazienti non si ostacolino a vicenda. Le attività da considerare critiche per il livello di qualità della farmacia sono:

- personale
- laboratorio e attrezzature
- documentazione in farmacia
- materie prime
- operazioni di preparazione
- controlli di qualità del preparato
- confezionamento ed etichettatura
- stabilità del preparato
- aspetti microbiologici dei preparati

Esse devono essere sempre effettuate sotto il controllo di un responsabile.

2. PIANIFICAZIONE

La pianificazione è essenziale e 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.

3. CONVALIDA DEI PROCESSI

Il funzionamento del laboratorio e i processi di allestimento dei medicinali devono essere convalidati, per quanto possibile, attraverso regole comuni e facilmente reperibili. La convalida di un processo è, infatti, un programma documentato che permette di stabilire con certezza che quel processo produrrà costantemente un risultato conforme alle specifiche predefinite.

4. DOCUMENTAZIONE DELLE ATTIVITA'

Per tutte le attività critiche (a-i, paragrafo 1. Responsabilità), 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. Tutte le attività connesse con la preparazione dei medicinali sia direttamente sia indirettamente (per esempio: attribuzione delle mansioni, acquisti, immagazzinamento, archiviazione) deve essere documentata. L'archivio che contiene la documentazione deve essere efficacemente protetto e il titolare o il direttore della farmacia nomina il responsabile dell'archivio.

In base a quanto prescritto dal SAQ sono necessarie PROCEDURE SCRITTE dettagliate riguardo:

- **PERSONALE:** compiti e responsabilità devono essere attribuiti in modo chiaro, in particolare per le attività che possono influire sulla qualità dei medicinali preparati
- **LOCALI:** idonei e puliti
- **ATTREZZATURE:** manutenzione e pulizia
- **MATERIE PRIME:**

- denominazione
- quantità acquistata
- data di arrivo
- lotto
- nome del produttore
- eventuale numero di riferimento interno
- certificato di analisi che riporti la rispondenza a FU
- 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**

Un qualunque sistema di "qualità" ha tra i principi quello di standardizzare, ovvero "scrivere ciò che si fa e fare ciò che è scritto". È 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. Sebbene non sia obbligatoria una certificazione della gestione della qualità, è possibile richiedere la Certificazione ISO 9001:2015. Ottenere tale certificazione significa che in tutti i processi svolti all'interno del laboratorio soddisfano i requisiti della norma ISO 9001, assicurando un elevato livello di qualità.

Fonti:

1. “Principi di Tecnologia Farmaceutica”, a cura di Paolo Colombo et al., II edizione, Casa Editrice Ambrosiana
2. “Materie prime per uso farmaceutico: monografie di riferimento per il farmacista nell’esercizio dell’attività preparatoria di formule magistrali e officinali”, Anna Maria Cappelli e Anna Farina, Istituto Superiore di Sanità, Rapporti ISTISAN 03/25
3. REGIO DECRETO 30 settembre 1938, n. 1706 “Approvazione del regolamento per il servizio farmaceutico.”
4. M. Maccarrone, Metodologie biochimiche e biomolecolari, Zanichelli editore 2019
5. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth edition, a cura di Raymond C Rowe, Paul J Sheskey e Siân C Owen
- 6. Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana, XII edizione**
7. Norma UNI EN ISO 9001:2015
- 8. Norme di Buona Preparazione - Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana, XII edizione**
9. Decreto Ministeriale 09.11.2015 “Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972.”
10. Sentenza del Consiglio di Stato n. 4257/2015
11. Raccomandazione Ministeriale n.19 “Manipolazione di Forme Farmaceutiche Orali Solide”, Ministero della Salute
12. Mulla H, et al. Arch Dis Child. “Variations in captopril formulations used to treat children with heart failure: a survey in the United kingdom” 2007;92(5):409-11
13. “Codice di Galenica Clinica SIFO”, a cura dell’ Area Galenica SIFO, Il Pensiero Scientifico Editore
14. Regolamento (UE) n. 453/2010 della Commissione del 20 maggio 2010 - Modifica del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche
15. Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008 , relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele
16. Direttiva (UE) n.431/2022 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2022 che modifica la direttiva 2004/37/CE sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un’esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro
17. <https://www.cdc.gov/niosh/healthcare/hazardous-drugs/index.html>
18. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans>
19. USP Hazardous Drugs - Handling in Healthcare Settings
20. DM 22/09/2017 “Aggiornamento della tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali”
21. DM 13/12/2017 “Rettifica e modifica del decreto 22 settembre 2017, recante "Aggiornamento della tariffa nazionale per la vendita al pubblico dei medicinali"”

CAPITOLO 3 GALENICA STERILE

3.1 Come riconoscere le sostanze pericolose e non pericolose

Secondo il Regolamento UE n.453/2010, il produttore deve fornire al farmacista la scheda di sicurezza con all'interno tutte le informazioni sui pericoli fisici e sulla tossicità delle sostanze chimiche. La scheda di sicurezza ha come obiettivo quello di migliorare la protezione della salute umana e dell'ambiente durante la manipolazione, il trasporto e l'uso di sostanze chimiche.

Il GHS (Global Harmonized System of Classification and Labelling of Chemical) è un sistema internazionale di classificazione ed etichettatura delle sostanze chimiche per tipo di pericolo raccomandato dall'ONU che ha come obiettivo quello di armonizzare i vari sistemi in modo che abbiano una base comune e coerente per la classificazione dei prodotti chimici. Adotta elementi di comunicazione di pericolo semplici, chiari, precisi e armonizzati.

I diversi tipi di pericoli legati alle sostanze, alle miscele o agli oggetti sono ripartiti in classi di pericolo:

- Pericoli fisici: 16 classi di pericolo;
- Pericoli per la salute: 10 classi di pericolo;
- Pericoli per l'ambiente: 2 classi di pericolo.

Le classi di pericolo, a seconda dell'entità/della gravità delle conseguenze, sono ulteriormente suddivise in categorie di pericolo (a seconda della classe di pericolo, ci sono da 1 a 7 categorie). In base alla classificazione nelle diverse classi e categorie di pericolo, i prodotti vengono di conseguenza etichettati con i corrispondenti pittogrammi di pericolo, avvertenze, indicazioni di pericolo e consigli di prudenza.

I pittogrammi di pericolo e i loro significati

1. Pericoli fisici

Pittogramma di pericolo	Designazione	Significato	Simbolo di pericolo *
	Bomba che esplode GHS01	Sostanze, miscele e oggetti esplosivi o pirotecnici, come pure instabili termicamente o in generale troppo sensibili per essere usati in condizioni normali; <i>H200, H201, H202, H203, H204, H240, H241</i> Esempi: acido picrico, TNT	 E
	Fiamma GHS02	Generalmente gas, liquidi, aerosol e solidi infiammabili; <i>H220, H222, H223, H224, H225, H226, H228, H230, H231</i> Altri gruppi: – Sostanze e miscele che a contatto con l'acqua sviluppano gas infiammabili; <i>H260, H261</i> – Solidi e liquidi autoinfiammabili o che si autodecompongono; <i>H250</i> – Sostanze e miscele che si autoriscaldano; <i>H251, H252</i> – Perossidi organici; <i>H241, H242</i> Esempi: propano, butano, etere, acetaldeide	 F  F+
	Fiamma sopra un cerchio GHS03	Gas, liquidi e solidi che hanno un'azione comburente; <i>H270, H271, H272</i> Esempi: ossigeno, diossido di cloro, ipoclorito	 O
	Bombola del gas GHS04	Gas e miscele di gas compressi che, in condizioni usuali, occuperebbero un volume nettamente maggiore. – Gas compressi (sotto pressione); <i>H280</i> – Gas liquefatti; <i>H280</i> – Gas disciolti; <i>H280</i> – Gas liquefatti congelati; <i>H281</i> Esempi: bombole del gas, gas liquefatti	-
	Azione corrosiva GHS05	Sostanze e miscele che agiscono chimicamente sui metalli, che li possono danneggiare o addirittura distruggere (corrosione); <i>H290</i> Esempi: acidi forti	-

* Il paragone con i simboli di pericolo non è sempre possibile. Serve solamente come orientamento generale.

2. Pericoli per la salute

Pittogramma di pericolo	Designazione	Significato	Simbolo di pericolo *
	Azione corrosiva GHS05	Sostanze e miscele che possono procurare i seguenti danni alla salute: <ul style="list-style-type: none"> – Ustioni (danni irreversibili alla pelle o alle mucose); <i>H314</i> – Gravi danni agli occhi; <i>H314, H318</i> Esempi: acido cloridrico, soda caustica	 C
	Teschio GHS06	Prodotti chimici che già in minime quantità dopo inalazione, ingestione o per contatto con la pelle possono procurare danni acuti per la salute o portare alla morte; <i>H300, H301, H310, H311, H330, H331</i> Esempi: acido fluoridrico, bromo, acido cianidrico	 T T+
	Punto esclamativo GHS07	Sostanze e miscele meno dannose con le seguenti proprietà: <ul style="list-style-type: none"> – Nocivi per la salute dopo inalazione, ingestione o per contatto con la pelle; <i>H302, H312, H332</i> – Irritante per la pelle o per gli occhi; <i>H315, H319</i> – Procura reazioni allergiche sulla pelle (sensibilizzazione della pelle); <i>H317</i> – Irritante per le vie respiratorie; <i>H335</i> – Azione narcotizzante; <i>H336</i> Esempi: idrocarburi, limonene	 Xi Xn
	Pericolo per la salute GHS 08	Sostanze e miscele con azioni tossiche specifiche per i diversi organi o con proprietà pericolose a lungo termine: <ul style="list-style-type: none"> – Azione cancerogena, mutagena o tossica per la riproduzione (CMR); <i>H340, H341, H350, H351, H360, H361</i> – Azioni specifiche reversibili o irreversibili per la salute umana (organi) dopo una singola o prolungata esposizione; <i>H370, H371, H372, H373</i> – Liquidi che possono procurare gravi danni ai polmoni dopo ingestione (pericolo di aspirazione); <i>H304</i> – Sostanze che possono procurare allergie o danni alla respirazione dopo inalazione (sensibilizzazione delle vie respiratorie); <i>H334</i> Esempi: benzene, petrolio, isocianati, metanolo	 Xn T

* Il paragone con i simboli di pericolo non è sempre possibile. La tabella serve solamente come orientamento generale

3. Pericoli per l'ambiente

Pittogramma di pericolo	Designazione	Significato	Simbolo di pericolo *
	Ambiente GHS09	Sostanze o miscele che possono procurare danni acuti o cronici agli organismi acquatici: <ul style="list-style-type: none"> – Tossicità acuta per l'ambiente acquatico; <i>H400</i> – Tossicità cronica per l'ambiente acquatico; <i>H410, H411</i> Esempi: acqua di Javel, diversi insetticidi, ammoniacca	 N
	Punto esclamativo GHS07	Sostanze e miscele che favoriscono l'impoverimento dell'ozono stratosferico. <ul style="list-style-type: none"> – Che danneggiano lo strato di ozono; <i>H420 (EUH059)</i> Esempi: tetracloruro di carbonio, 1,1,1-tricloroetano	 N

* Il paragone con i simboli di pericolo non è sempre possibile. La tabella serve solamente come orientamento generale.

Il pittogramma di pericolo fornisce solo indicazioni sommarie. Per informazioni dettagliate è **NECESSARIO** sempre leggere e osservare le singole indicazioni di pericolo (frasi H) e i singoli consigli precauzionali (frasi P).

Le frasi H e P sono numerate:



ESEMPIO DI ETICHETTATURA:

ROHR-BLITZ
Sturalavandino

1 litro

Pericolo

Provoca gravi ustioni cutanee e gravi lesioni oculari.
Corrosivo per i metalli

Indossare guanti protettivi. Proteggere gli occhi.

IN CASO DI INGESTIONE: sciacquare la bocca. NON provocare il vomito.

IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE (o con i capelli): togliersi di dosso immediatamente tutti gli indumenti contaminati. Sciacquare la pelle/fare una doccia.

IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare.

Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENO o un medico. Tenere il recipiente ben chiuso. Da smaltire come rifiuto speciale.

Contiene: Idrossido di sodio

Muster AG
Bahnhofplatz
1234 Muster
Telefono 012 345 67 89

- ① Nome commerciale (miscela) o denominazione (sostanza)
- ② Pittogramma(i) di pericolo
- ③ Avvertenza:
- PERICOLO per le categorie di pericolo più pericolose
- ATTENZIONE per le categorie di pericolo meno pericolose
- ④ Indicazioni di pericolo (Frasi H, vedi allegato I);
nell'esempio H314, H290
- ⑤ Consigli di prudenza (Frasi P, vedi allegato II);
nell'esempio P280, P301+P330+P331, P303+P361+P353, P305+P351+P338, P401, P501
- ⑥ Per le miscele: componente(i) pericoloso(i)
- ⑦ Nome, indirizzo e numero di telefono del fabbricante o dell'importatore
- ⑧ Quantitativo nominale

3.2 Prevenzione errori di terapia con farmaci antineoplastici (Raccomandazione ministeriale n.14)

La raccomandazione ministeriale n. 14 per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici, pubblicata nell' ottobre 2012 dal Ministero della salute, è un documento rivolto a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione dei farmaci antineoplastici.

Analizza tutto il processo di gestione dei farmaci antineoplastici indicando le azioni da intraprendere per evitare errori in terapia e garantire sicurezza e qualità delle cure.

La raccomandazione sottolinea che la possibilità di errore è presente in tutto il processo di gestione dei farmaci antineoplastici (approvvigionamento, immagazzinamento, prescrizione, preparazione, distribuzione, somministrazione). Per questo le strutture sanitarie devono elaborare una Procedura, condivisa con gli operatori sanitari, monitorata e aggiornata periodicamente, che riporti tutte le indicazioni necessarie per prevenire gli errori in terapia e garantire sicurezza e qualità delle cure.

Le varie fasi affrontate nella raccomandazione sono:

APPROVVIGIONAMENTO	
CAUSA DI ERRORI	AZIONI RACCOMANDATE
<ul style="list-style-type: none"> - Informazioni incomplete riguardanti il confezionamento primario e secondario e della documentazione disponibile per ogni farmaco - Scarsa chiarezza nella grafica e nelle diciture sul confezionamento 	<ul style="list-style-type: none"> - Nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO), devono essere resi evidenti i principi attivi carcinogenici e mutageni, a stretto range terapeutico e con particolari caratteristiche di conservazione prima dell'uso. Per ciascun antineoplastico devono essere previste le seguenti informazioni: modalità di preparazione, conservazione e somministrazione; dose massima utilizzabile; Possibilmente queste informazioni devono essere parte integrante di un sistema informatico costantemente aggiornato. - Nella stesura dei capitoli tecnici di acquisto vanno favorite quelle condizioni che contribuiscono a ridurre i fattori di confondimento e che aumentano le informazioni fornite per i singoli farmaci

IMMAGAZZINAMENTO	
CAUSA DI ERRORI	AZIONI RACCOMANDATE
<ul style="list-style-type: none"> - Assenza di indicazioni che definiscano flussi e funzioni della logistica; 	<p>Area logistica e risorse tecniche.</p>

<ul style="list-style-type: none"> - Formazione del personale insufficiente o non adeguata; - Assenza di limitazione d'accesso nei locali di stoccaggio/immagazzinamento a personale non autorizzato; - Conservazione di farmaci antineoplastici con altri medicinali e senza adeguata protezione per il contenuto; - Mancata adozione di raccomandazioni per evitare lo scambio fra farmaci LASA; (farmaci con somiglianza fonetica e/o grafica del nome e confezione simile); - Assenza di sistemi di rilevamento della temperatura. Un corretto immagazzinamento e un'attenta gestione delle scorte assicurano l'integrità e l'efficacia dei farmaci e favoriscono la prevenzione dei rischi legati alla loro conservazione. 	<ul style="list-style-type: none"> - I farmaci antineoplastici devono essere conservati in aree specifiche della Farmacia, appositamente segnalate, non accessibili al personale non addetto, all'interno di armadi di sicurezza. Nelle zone di immagazzinamento e ricezione deve essere presente un kit per il contenimento degli spandimenti accidentali. <p>Conservazione.</p> <ul style="list-style-type: none"> - I farmaci antineoplastici devono essere disposti secondo un ordine logico, avendo cura di tenere separati i diversi lotti degli stessi medicinali (ai fini della tracciabilità) e i diversi dosaggi. Gli armadi frigorifero devono essere provvisti di ulteriori sistemi di registrazione continua della temperatura e di allarmi che segnalino interruzioni di corrente e malfunzionamenti. <p>Gestione delle scorte.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le scorte di magazzino richiedono una rotazione elevata (soprattutto per i prodotti biologici), sia per la difficoltà di conservazione sia per i costi. Deve essere definito un inventario periodico per la verifica delle giacenze reali e per il riallineamento informatico di lotti e scadenze. <p>Gestione dei farmaci sperimentali.</p> <ul style="list-style-type: none"> - I farmaci antineoplastici sperimentali devono essere conservati in armadi o armadi frigorifero dedicati e separati dagli altri medicinali, secondo le regole Good Clinical Practice e le specifiche della ricerca clinica. <p>Gestione dei farmaci scaduti.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ogni Struttura sanitaria deve fornire indicazioni per lo smaltimento dei medicinali antineoplastici. Quelli scaduti devono essere trattati con particolare attenzione come gli scarti della produzione, i dispositivi per la protezione individuale (DPI) e i dispositivi impiegati per la preparazione, procedendo al loro
--	--

	smaltimento nei corretti contenitori per rischio chimico.
--	---

PRESCRIZIONE	
CAUSA DI ERRORI	AZIONI RACCOMANDATE
<ul style="list-style-type: none"> - Prescrizioni al di fuori delle indicazioni terapeutiche (es. off label non giustificati) o in caso di controindicazioni; - Raccolta incompleta o omissione delle informazioni essenziali relative al paziente; - Prescrizione illeggibile, incompleta, imprecisa o che genera confusione relativamente alla via di somministrazione, alla dose o alla forma farmaceutica; - Uso della prescrizione verbale, anche telefonica; - Uso di abbreviazioni e acronimi non standardizzati e utilizzati al di fuori di sistemi informatici che possano renderli comprensibile; (<i>vedi Raccomandazione n. 18 "Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia conseguenti all'uso di abbreviazioni, acronimi, sigle e simboli"</i>) - Omissioni di informazioni relative al farmaco essenziali per la prescrizione. 	<ul style="list-style-type: none"> - La Richiesta della terapia farmacologica deve essere sempre fatta dal medico prescrittore per iscritto o con la Convalida Informatica Certificata (CIC). <p>La prescrizione informatizzata permette di ridurre drasticamente gli errori di scrittura, lettura della trascrizione e calcolo. Al fine di garantire la tracciabilità ed evitare il rischio di trascrizioni o cancellazioni, è opportuno predisporre un file per ogni ciclo di terapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deve essere adottata una modulistica standard, che sia di facile compilazione in ogni parte, completa di ogni riferimento al paziente e ai farmaci, di immediata lettura e che permetta la completa tracciabilità di ogni atto. - Schemi di terapia devono essere condivisi con la Farmacia ospedaliera per la valutazione degli aspetti tecnico farmaceutici, regolatori e logistici correlati alla preparazione. - La raccolta ordinata e dinamica degli schemi di terapia può essere realizzata con appositi template cartacei, o preferibilmente informatizzati (Prescrizione Elettronica Assistita = PEA). La richiesta compilata su template cartaceo (foglio di prescrizione dove sono riportate tutte le informazioni non variabili e dove quelle variabili vanno inserite in apposite caselle) evita di dover trascrivere manualmente la maggior parte di dati. Il template informatico ha il vantaggio di poter scegliere i protocolli e le

	informazioni variabili da tabelle precostituite, di poter eseguire calcoli automatici dei dosaggi e di verificare ogni possibile condizione legata alla prescrizione (es. il superamento del dosaggio massimo).
--	---

PREPARAZIONE	
CAUSA DI ERRORI	AZIONI RACCOMANDATE
<ul style="list-style-type: none"> - Interpretazione errata dei dati anagrafici del paziente; - Identificazione non corretta del farmaco prescritto; - Interpretazione non corretta del dosaggio; - Calcolo non corretto del volume di prelievo; - Ricostituzione dei liofilizzati o diluizioni con solventi e volumi non idonei; - Miscelazione di farmaci fisicamente o chimicamente incompatibili tra loro; - Contaminazioni microbiologiche da tecniche di manipolazione non correttamente eseguite; - Omessa o errata compilazione dell'etichetta e/o del foglio di lavorazione; - Omissione del limite temporale di utilizzazione, di informazioni sulla conservazione prima dell'infusione; - Utilizzo non corretto di dispositivi medici; 	<p>Competenze:</p> <ul style="list-style-type: none"> - I farmaci antineoplastici devono essere preparati da farmacisti o da altri operatori sanitari dedicati sotto la responsabilità del farmacista, formati secondo quanto previsto da linee guida nazionali o internazionali. - E' preferibile per garantire la sterilità del processo e la verifica incrociata che la preparazione sia eseguita da due operatori sanitari, uno con il compito di preparatore, l'altro di supporto, a meno che non siano disponibili tecnologie che consentano la presenza di un solo operatore e che garantiscano qualità e sicurezza delle cure. <p>Centralizzazione</p> <ul style="list-style-type: none"> - È necessario che l'interpretazione delle prescrizioni, la preparazione e la distribuzione dei farmaci siano ricondotte ad una Unità centralizzata allocata preferibilmente nella Farmacia ospedaliera e in ogni caso sotto il coordinamento e la responsabilità del farmacista ospedaliero. <p>Gestione informatica dei processi.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Per la complessità delle azioni da svolgere è necessario dotarsi di un applicativo informatico che consenta di gestire in sicurezza tutte le operazioni previste in campo farmaceutico. <p>Foglio di lavorazione e tracciabilità.</p>

- Per garantire la tracciabilità dell'intero processo occorre elaborare un foglio di lavorazione, preferibilmente con l'ausilio di un applicativo informatico, nel quale vengano indicati: nome e cognome del preparatore, nome e cognome del paziente, data e ora di allestimento, lotto, scadenza e quantità di farmaco utilizzato, nonché eccipienti impiegati. I fogli di lavorazione, insieme alle prescrizioni vanno conservati in apposito archivio, efficacemente protetto e accessibile al personale autorizzato e conservati sulla base delle norme in merito.

Calcoli.

- Il calcolo della dose dei farmaci va eseguito con attenzione, preferibilmente tramite l'applicativo informatico, in modo da evitare possibili errori dovuti proprio all'operazione di calcolo del dosaggio in base all'unità di misura utilizzata (mq della superficie corporea, peso del paziente, conversione dei mg in ml) e comunque deve essere sempre controllato in doppio.

Etichetta

- Al preparato pronto per la somministrazione va apposta immediatamente un'etichetta che riporti: nome, cognome e data di nascita del paziente, reparto cui è destinato, composizione quali-quantitativa (principio attivo e dosaggio), volume finale, tempo previsto d'infusione, ordine di somministrazione dei vari farmaci, scadenza e condizioni di conservazione fino all'uso (es. protezione dalla luce, conservazione in frigorifero).

Gestione dell'orario.

- E' necessario che la procedura aziendale faccia riferimento all'orario di arrivo nell'Unità di preparazione sia della richiesta di chemioterapia programmata sia di quella di urgente.

Controlli

	<ul style="list-style-type: none"> - Il processo di preparazione dei farmaci antineoplastici deve essere controllato e validato; devono essere attivati i controlli previsti dalla Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana e garantita la tracciabilità delle attività (registro delle preparazioni anche informatizzato). Nelle fasi più critiche, deve essere previsto il sistema dei doppi controlli validati da controfirma degli operatori coinvolti. Prima della preparazione deve essere verificata attentamente la prescrizione medica; nel caso in cui essa risultasse non chiara, incompleta o di dubbia congruità, è necessario chiedere informazioni al medico prescrittore. - E' necessario verificare, per ogni singolo allestimento, la stabilità chimico-fisica del farmaco e la compatibilità dello stesso con il diluente ed il contenitore finale. Il contenitore di somministrazione (sacca, flacone o siringa) va sigillato e controllato da un operatore diverso da quello che l'ha preparato.
--	---

DISTRIBUZIONE	
CAUSA DI ERRORI	AZIONI RACCOMANDATE
<ul style="list-style-type: none"> - Consegna a un'Unità operativa diversa da quella richiedente; - Confezionamento non idoneo per il trasferimento; - Trasporto non appropriato in relazione a tempi, contenitori, catena del freddo (laddove necessaria). 	<ul style="list-style-type: none"> - Il trasporto e la consegna delle terapie allestite devono essere eseguiti da personale adeguatamente formato, utilizzando contenitori di sicurezza e seguendo procedure volte a garantire la tracciabilità della temperatura di trasporto ed impedire alterazioni del contenuto e contaminazioni ambientali nonché del personale addetto, in relazione ai disposti del D.Lgs. 8/2008 e s.m.i. <p>Verifiche.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verificare sempre la corrispondenza fra l'etichetta e la prescrizione, come pure il

	<p>corretto confezionamento, del farmaco preparato, che va sigillato per garantirlo da contaminazioni esterne e da agenti ambientali, quali luce e calore.</p> <p>Consegna.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deve esservi evidenza dell'avvenuta consegna mediante la tenuta di registri o di una modulistica, condivisa e diffusa dalla Direzione sanitaria/aziendale, ove siano tracciati i movimenti ed identificati gli operatori coinvolti.
--	--

SOMMINISTRAZIONE	
CAUSA DI ERRORI	AZIONI RACCOMANDATE
<ul style="list-style-type: none"> - Fallimento dell'associazione farmaco-paziente (es. scambio di farmaci); - Tempi di somministrazione non rispettati (es. programmazione non corretta della pompa infusione); - Via di somministrazione diversa da quella prevista; - Sequenza di somministrazione non rispettata; - Conservazione non corretta prima dell'infusione (es. temperatura/tempo di conservazione non rispettato, farmaci fotosensibili non schermati); - Ritardo nel riconoscimento di eventi avversi e/o nell'avvio di un'idonea procedura di intervento 	<p>Prima della somministrazione</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prima di iniziare ogni ciclo di chemioterapia deve essere confermato al paziente il piano di trattamento per il quale ha sottoscritto il consenso informato, invitandolo a collaborare nella comunicazione di ogni eventuale problema o sintomo. - Deve essere verificata la corrispondenza tra il farmaco prescritto per lo specifico paziente e quello effettivamente pervenuto per la somministrazione. - In particolare, due operatori sanitari, individuati dalla procedura aziendale e abilitati alla somministrazione dei farmaci antineoplastici, devono verificare i dati del paziente, il farmaco (dose, via di somministrazione), data e ora di scadenza del farmaco rispetto a quella della preparazione. - L'operatore sanitario, identificato dalla procedura aziendale per la somministrazione, chiede al paziente (genitori/caregiver): nome, cognome e data

di nascita e ne verifica la corrispondenza nella documentazione sanitaria.

- Particolare attenzione dovrà essere prestata nell'individuare il sito di infusione idoneo.
- Per i pazienti che devono eseguire un programma di periodiche infusioni di farmaci antineoplastici, viene considerato l'impianto di cateteri venosi centrali e periferici anche per ridurre il rischio di stravasamento.
- Chi somministra il farmaco deve conoscerne l'uso e le precauzioni necessarie per l'impegno, le controindicazioni, le Reazioni avverse da farmaco (ADR), le interazioni con altri farmaci. E' importante anche, conoscere le azioni, disciplinate da una procedura conosciuta e condivisa dagli operatori sanitari, da intraprendere nel caso compaiano eventi indesiderati, soprattutto in condizioni di urgenza.

Durante la somministrazione

- Assicurare la presenza di un medico e di personale infermieristico preparati secondo le modalità Basic Life Support (BLS) per le eventuali urgenze;
- Elaborare una procedura per la gestione dello stravasamento coerente con la letteratura e le linee guida più aggiornate. Gli antidoti e il materiale necessario per lo stravasamento nonché la procedura scritta devono essere sempre disponibili nei reparti dove si somministrano i farmaci antineoplastici;
- la presenza di un carrello adeguatamente attrezzato per far fronte alle urgenze e la rapida reperibilità di un monitor per controllare i parametri vitali.

Dopo la somministrazione.

- L'avvenuta somministrazione dei farmaci deve essere adeguatamente documentata per iscritto dall'operatore sanitario che vi ha provveduto. Ogni variazione nella somministrazione deve essere sempre registrata nella documentazione sanitaria.

GESTIONE DELLA TERAPIA ORALE

CAUSA DI ERRORI	AZIONI RACCOMANDATE
<ul style="list-style-type: none">- Lettura non corretta della prescrizione e scambio del prodotto;- Informazioni non corrette su dosaggio, posologia e modalità di assunzione rispetto ai pasti;- Mancato riconoscimento di interazioni farmacologiche;- Scarsa aderenza alla terapia.	<p>È richiesto personale formato e uno spazio dedicato all'interno dell'Unità operativa di oncologia e oncoematologia.</p> <ul style="list-style-type: none">- Prestare particolare attenzione nell'informare il paziente in merito alla terapia da seguire, alle modalità e ai tempi di assunzione del farmaco, ai possibili effetti collaterali, le ADR e le incompatibilità farmacologiche nonché ai possibili errori della posologia.- Valutare la compliance del paziente tramite la compilazione di un diario in cui annotare il numero di dosi assunte, gli orari, gli effetti collaterali o le eventuali problematiche incontrate.- Utilizzare schede di prescrizione condivise dall'intera équipe (medico, farmacista, infermiere). Tali schede, viste le peculiarità gestionali connaturate alla terapia antineoplastica orale, dovranno recare tutte le informazioni necessarie per terapia orale (dati anagrafici e recapiti del paziente, peso, altezza e superficie corporea del paziente, posologia del farmaco antineoplastico con indicazione delle dosi da assumere per ogni singola somministrazione, delle modalità di assunzione in relazione ai pasti e dell'orario di somministrazione).

3.3 UFA e Centralizzazione

La preparazione di farmaci antiblastici è assimilata all'attività di preparazioni galeniche magistrali sterile e deve avvenire, secondo normativa, all'interno di ambienti specifici che hanno la funzione di ridurre sensibilmente il rischio di contaminazione chimica e biologica.

L'Unità Farmaci Antiblastici (U.F.A.) è una struttura di moderna concezione per la manipolazione dei farmaci chemioterapici, la cui peculiarità è quella di garantire la qualità del prodotto finito e la sicurezza operativa in tutti i momenti dell'attività di preparazione.

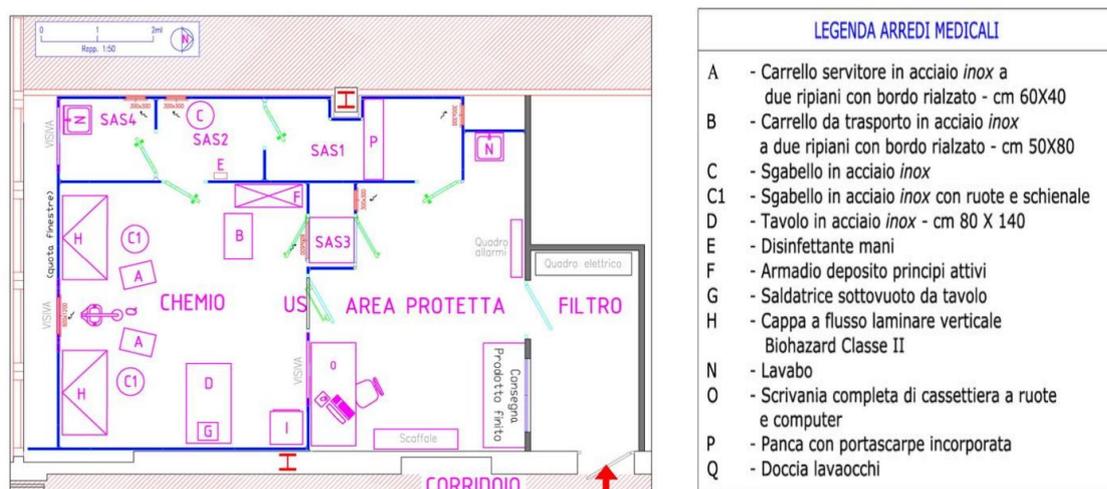
L'U.F.A. per poter garantire il massimo livello di qualità e sicurezza deve essere:

- **Centralizzata:** l'intero processo di preparazione deve essere affidato alla Farmacia Ospedaliera per permettere un maggior controllo dell'attività a rischio ed ottimizzare le risorse.
- **Isolata:** l'ambiente deve essere circoscritto e separato dagli altri ambienti di lavoro.
- **Chiusa:** per permettere un miglior controllo sui sistemi di protezione dei lavoratori e corretto smaltimento dei rifiuti.
- **Protetta:** l'accesso all'ambienti deve essere consentito solo al personale autorizzato.
- **Segnalata:** con appositi segnali di rischio.

La centralizzazione dell'allestimento dei farmaci antitumorali garantisce: la qualità della preparazione, la sicurezza degli operatori, l'ottimizzazione delle risorse economiche e del consumo dei farmaci.

Il farmacista è responsabile sia della qualità del preparato, garantendo il rispetto delle Norme di Buona Preparazione (NBP) e delle Good Manufacture Practices (GMP), sia della sicurezza dell'operatore.

La costituzione di un'UFA implica l'utilizzo di locali e apparecchiature idonei, personale dedicato e procedure condivise tra Direzione sanitaria/aziendale, Farmacia e Unità operative interessate. I laboratori che preparano le chemioterapie devono certificare il possesso di tutti i requisiti previsti per la centralizzazione dei farmaci antineoplastici.



L'UFA è composta da tre distinte tipologie di locali e deve rispondere ai requisiti sotto riportati:

1. **Area Filtro:** dove devono essere conservati i mezzi di protezione individuale e di sicurezza da impiegare in caso di spandimenti.

2. **Area Protetta:** è un'area sussidiaria destinata ad attività di supporto al laboratorio di miscelazione. E' attrezzato di scrivania per la gestione ed il controllo del reparto e munito di un lavabo e del kit di decontaminazione. E' installato al suo interno un dispositivo di allarme che segnali agli operatori eventuali guasti nel sistema di aerazione.

3. **Locale per la manipolazione dei farmaci antitumorali (CHEMIO):** Il locale a controllo particellare in classe "B" deve essere condizionato attraverso filtri HEPA H14 Secondo UNI EN 1822 in mandata e soddisfare i seguenti requisiti minimi:

- avere un numero di ricambi d'aria sufficiente a garantire la Classe ISO 5 secondo UNI EN ISO 14644-1 comunque e non inferiore a n.30 - 35 Vol.amb/h ed una velocità finale dell'aria sull'operatore non superiore di 0,15 m/s oltre a non costituire turbolenze;
- essere mantenuto ad una pressione di ± 0 Pa riferita alla pressione degli ambienti circostanti;
- sono posizionate al suo interno le cappe a flusso laminare verticale unidirezionale classe II che ricircolano l'aria all'interno del locale senza quindi modificare la pressione ambientale;

3.4 Caratteristiche ambientali

Nel corso degli anni si sono sviluppate normative e linee guida per uniformare l'allestimento in Italia dei farmaci chemioterapici infusionali. Dapprima sono state istituite le Unità di Farmaci Antitumorali (UFA) come luoghi deputati a queste preparazioni, grazie al Provvedimento n° 236 del 5 agosto 1999 e successivamente si sono definite sempre meglio le corrette modalità operative per la gestione e manipolazione dei farmaci antitumorali.

La Raccomandazione Ministeriale n°14 e le raccomandazioni SIFO hanno descritto dettagliatamente l'utilizzo delle barriere primarie per proteggere l'operatore e i preparati (dispositivi medici e di protezione individuale, cabina di sicurezza biologica) e delle barriere secondarie per mantenere l'asepsi dell'aria ed il contenimento di potenziali contaminanti (impiantistica e ambienti adeguati).

Accanto a queste raccomandazioni, esistono dei pilastri normativi europei e internazionali riguardanti gli standard tecnici dei locali nei quali allestire i preparati sterili, tra cui le Good Manufacturing Practice (GMP), le normative dell'International Organization for Standardization (ISO) e Linee Guida (Quapos) della European Society of Oncology Pharmacy (ESOP). Di seguito si riportano le caratteristiche ambientali idonee per l'allestimento dei farmaci antitumorali indispensabili a garantire la sicurezza sia dell'operatore che del preparato.

La preparazione di farmaci antineoplastici per somministrazione parenterale è assimilata all'attività di preparazione di galenici magistrali sterili regolamentata dalle NBP della Farmacopea Ufficiale Italiana XII Edizione. La preparazione delle terapie oncologiche deve avvenire, secondo normativa, all'interno di ambienti specifici che hanno la funzione di ridurre sensibilmente il rischio di contaminazione chimica e microbiologica. Il farmacista è responsabile sia della qualità del preparato, garantendo il rispetto delle Norme di Buona Preparazione (NBP) e delle GMP (ove richiesto), sia della sicurezza dell'operatore, tramite l'adozione di opportune procedure scritte. Queste ricomprendono le istruzioni operative, le dotazioni strumentali e strutturali, i dispositivi medici e di protezione individuale (DM-DPI) e i controlli di qualità eseguiti periodicamente.

Innanzitutto, bisogna fare una distinzione sul tipo di sostanze che devono essere manipolate all'interno dell'ambiente. L'obiettivo finale è quello di ottenere una preparazione che sia sterile a tutti gli effetti, ma bisogna sapere se la preparazione che si va ad allestire prevede la manipolazione di sostanze citotossiche, di organismi geneticamente modificati (MOGM) piuttosto che sostanze non tossiche per l'operatore.

Questo è di fondamentale importanza in quanto l'UTA, ossia l'Unità trattamento aria, dovrà lavorare in depressione laddove c'è un problema di decontaminazione ambientale esterno da citotossici o da microrganismi che possono essere manipolati, rispetto ad un'UTA che lavora in sovrappressione (con un gradiente pressorio dalla zona di classe A a scendere verso l'esterno della Camera bianca) così da creare un flusso di aria verso l'esterno e mantenere sempre pulito l'ambiente di lavorazione. Questo vale per le preparazioni che non sono pericolose, per esempio: una nutrizione parenterale è una preparazione galenica classificata come "a maggior rischio microbiologico" perché una NPT è a tutti gli effetti un terreno di coltura ideale per la crescita di microrganismi, però non è pericolosa per chi le manipola. Pertanto, l'ambiente migliore per garantire la sterilità è quello in sovrappressione, ciò vuol dire che l'operatore lavora in un ambiente di classe B all'interno del quale c'è una cappa che per definizione avrà dei filtri HEPA ed è in classe A.

Solitamente per una NPT è sufficiente una cappa a flusso laminare orizzontale. Solitamente negli ambienti è presente almeno una cappa biologica che risponda alla normativa **UNI 12469**, ossia una cappa a flusso laminare verticale che deve essere canalizzata verso l'esterno. Quindi si tratta di una cappa con filtri Hepa che garantiscono la sterilità del prodotto manipolato all'interno, ma contemporaneamente impediscono la fuoriuscita di materiale dalla cappa. Una cappa a flusso laminare orizzontale, invece, lava la superficie manipolata e spinge l'aria dall'interno verso l'esterno.

L'UFA, invece, utilizza delle cappe dedicate che sono cappe biologiche modificate che rispondono alla normativa **UNI 12980**, hanno un filtro alla base che permette il lavaggio e la purificazione dell'aria che viene sempre filtrata, ma anche filtrazione di liquidi o spandimenti.

Si sottolinea l'importanza di definire il tipo di preparazione che bisogna preparare, in quanto se si allestiscono NPT, difficilmente si allestiscono altre preparazioni, ammenochè non si convalida la pulizia dell'ambiente per dedicarlo ad altre preparazioni.

La Camera Bianca

Il locale per la preparazione delle chemioterapie, definita “camera bianca” o “*clean room*”, è un’area di almeno 16 mq a contaminazione controllata provvista di pareti, soffitto e pavimento a superfici lisce, impermeabili, con angoli smussati e senza punti di discontinuità, facilmente lavabili e resistenti agli agenti chimici. I materiali che rispondono a queste caratteristiche solitamente sono: per il pavimento il polivinilcloruro (PVC) e per pareti e soffitti un laminato plastico ottenuto con resine ad alta pressione (HPL). I ricambi d’aria non dovrebbero essere inferiori ai 20 volumi d’aria/ora e la velocità d’aria immessa dall’impianto non dovrebbe superare i 0,15 m/sec. L’aria viene filtrata tramite filtri HEPA H14 per contenere il rischio della contaminazione chimico-biologica. Il locale deve essere controllato dal punto di vista della temperatura (20-25°C), dell’umidità (40-60%) e della pressione.

È necessario che tra un locale e l’altro ci sia un differenziale di pressione di almeno **10 Pascal (Pa)**, con una depressione di almeno 10 Pa nella camera bianca, per contenere eventuali fuoriuscite di citotossici. Il differenziale di pressione viene garantito dalla presenza di manometri digitali o analogici. Importante è che il controsoffitto sia a tenuta; su questo poggia sia l’illuminazione che l’impianto d’aerazione dal quale dipendono i ricambi d’aria filtrata.

Le porte di accesso a ciascun locale devono essere a tenuta, di tipo battente, con apertura verso la zona più esterna, dotate di un sistema di blocco per evitare l’apertura simultanea di più porte di accesso, possibilmente con una segnalazione acustico-visiva di tipo semaforico. La comunicazione con i locali adiacenti può avvenire solamente attraverso citofoni o sistemi di trasmissione informatica di suono/immagini. L’accesso alla camera bianca deve prevedere il passaggio attraverso una zona filtro, compreso il locale che funge da spogliatoio, provvisto di armadietti ventilati. Il passaggio del materiale tra un locale all’altro deve avvenire attraverso appositi “pass-box”, anch’essi dotati di filtri d’aria HEPA e pressione controllata e con sportelli interbloccati. I medicinali iniettabili devono essere preventivamente sconfezionati e i flaconcini decontaminati e disinfettati con soluzione alcolica al 70% in un’area isolata, anche non classificata, ma adiacente alla camera bianca. Deve essere previsto un punto di decontaminazione costituito da un lavandino e lava-occhi, meglio se posti in un apposito box o servizio con accesso alla stanza.

Nella stanza filtro devono essere conservati i mezzi di protezione individuale e di sicurezza da impiegare in caso di spandimenti. La soluzione ottimale è rappresentata da un labirinto obbligatorio di docce ed ambiente filtro ma può essere sufficiente la presenza di una doccia di emergenza.

Classificazione locali

Le **Annex I GMP** sono lo standard attualmente in uso per la produzione di medicinali sterili definendo il grado di pulizia degli ambienti e suddividendoli in quattro classi ambientali (A, B, C, D), che corrispondono ad altrettante classi ISO di controllo particellare. Attenzione: una classe A se la riportiamo nel sistema americano ISO, corrisponde ad una ISO 4.8 non è un ISO 5. Noi per normativa dobbiamo avere una 4.8. Tali classi identificano il numero massimo di microparticelle ammesse per unità di volume (in m³), rilevate come dimensioni di 0.5µ e 5µ, e gli stati di occupazione della camera bianca al momento dell’esecuzione della misura differenziando tra:

- **at rest:** con le macchine in funzione ma senza personale;

- **in operation:** con macchine e personale presenti e normalmente attivi.

L'ambiente deve essere costruito rispettando e mantenendo sia la classificazione particellare, i cui limiti massimi consentiti a riposo o in presenza di personale sono definiti dall'Annex 1 EU_GMP, sia la classificazione microbiologica.

Per eseguire la classificazione dal punto di vista particellare le metodologie da utilizzare sono quelle previste dalla ISO 14644-1. La classificazione viene fatta per i due diametri di riferimento e, oltre ai due stati occupazionali previsti dalle GMP, introducono anche lo stato "*as built*", ovvero quando le misure sono eseguite nell'impianto finito ma ancora senza macchinari e personale.

Seguendo la metodologia delle ISO, la classificazione ambientali GMP sono le seguenti:

- **Classe A:** Usata per operazioni ad alto rischio quali manipolazione di prodotti sterili. Per il controllo particellare il diametro per calcolare il volume di campionamento è il 5 micron la cui concentrazione massima è di 20 pt/m³. Il volume minimo di campionamento risulta quindi di 1000 litri per campione (1 m³) e il controllo deve essere protratto per l'intera durata delle operazioni critiche del processo. Il monitoraggio microbiologico deve essere eseguito anche durante le simulazioni di produzione e con frequenza e dimensione del volume di campionamento tale da segnalare ogni deterioramento del sistema.
- **Classe B:** Per le zone circostanti alla classe A dedicate a ripartizione e preparazioni aseptiche. Per il controllo particellare i parametri, nelle condizioni di riposo, corrispondono a quelli della A, mentre negli altri casi viene usato il volume di 28,3 l.
- **Classe C e D:** aree pulite per lo svolgimento di fasi meno critiche. Il monitoraggio in condizioni operative deve essere definito in accordo con i principi di gestione del rischio, in base alla natura delle operazioni eseguite. (Tabella 1)

Grade	Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

Tabella 1 – Classificazione particellare delle Classi A, B, C e D.

E' importante controllare la contaminazione delle superfici oltre che piastrare in punti critici dell'ambiente per vedere che effettivamente non vi sia inquinamento da batteri o muffe o asperigilli e nel caso in cui si trovassero piastre contaminate, sarebbe utile fare una tipizzazione per capire l'origine del problema (per esempio se si tratta di un Epidermidis allora può essere una contaminazione dovuta all'operatore, ma se si trova uno Pseudomonas Aeruginosa, allora il problema è ben più grave).

Il tipo di controllo dipende sempre dal tipo di preparazione che bisogna fare. Per esempio, in una

NPT misceliamo prodotti che sono sterili in partenza. Il tempo per preparare una NPT in modo automatizzato è di 7-8 minuti, se faccio un controllo di sterilità, le endotossine, che sono obbligatorie per legge, in questo caso non ha senso farle perché di partenza sono sterili, quindi a campione si fa un saggio di sterilità piuttosto che quello delle endotossine.

Importante è che questi test vanno declinati in funzione della preparazione che viene fatta.

Dove si lavora con citotossici è necessario il registro degli esposti, si ha l'obbligo di comunicare le molecole che vengono manipolate ed essere in grado di discriminare quelle volatili che sono altrettanto pericolose. A tal proposito si rimanda al **decreto del 5 Agosto del 1999**.

Si suggerisce una lettura **dell'articolo 235 della legge 81 /2008 sulla sicurezza dell'operatore**.

Il sistema di monitoraggio della concentrazione delle particelle in aria può essere costituito da singoli sensori, contatori di particelle o più sonde ambientali connesse ad un singolo contatore. Il volume di campionamento, ai fini del monitoraggio, può essere più piccolo di quello utilizzato per la classificazione.

All'interno di un'UFA i locali sono posizionati con un ordine preciso, andando dalla classe con grado di pulizia più basso (D) a quello più alto (A). Gli ambienti variano a seconda dell'attività lavorativa (il numero delle cappe per l'allestimento deve essere proporzionato al numero di preparazioni allestite quotidianamente) Un esempio di possibile disposizione di classi è rappresentato dalla Figura 1.

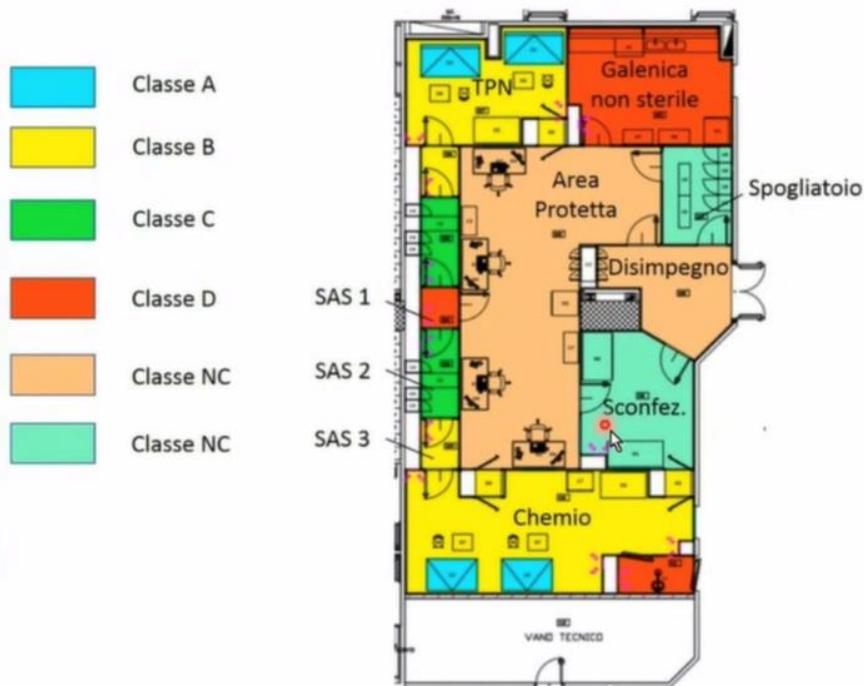


Figura 1 – Esempio di possibile sviluppo di una UFA

Cappe

La preparazione dei chemioterapici deve avvenire mediante l'utilizzo di cappe di classe II con 70% di ricircolo nella cabina e 30% di espulsione all'esterno del locale, a flusso laminare verticale e dotate

di filtri ad alta efficienza **HEPA** con relativo sistema di controllo dell'efficienza del sistema filtrante.

Devono garantire una velocità di flusso **di 0,45 m/sec** e un grado A di controllo particellare dell'aria. Il piano di lavoro deve avere un fronte di circa **120/180 cm**, con un piano in acciaio inox (generalmente AISI 304-2R), con superfici facilmente decontaminabili ed accessibili, dotate di un vetro di chiusura e una lampada UV per favorire la sterilità ambientale e la degradazione di eventuali residui di chemioterapici.

Le cappe devono essere posizionate all'interno della camera bianca in zone lontane da fonti di calore e flussi d'aria. Per garantire qualità, efficacia e sicurezza dei processi, devono essere presenti attive almeno 2 cappe nel caso vengano allestite più di 80 preparazioni/giorno.

La normativa per la corretta fabbricazione è **Biohazard BS5726 & DIN 12980 & UNI EN 12469**.

Per la preparazione di citotossici sono da preferire le cappe di tipo B2. Le cappe biohazard con vetro chiuso e con accesso attraverso fori muniti di guanti (definiti isolatori o *Restricted Access Barrier Systems – RABS*), sono poco pratici per operare con molti preparati monouso, ma hanno il vantaggio di poter essere utilizzati in classi di rischio ambientale più basse.

Gli isolatori sono un'alternativa alle cappe HEPA e, seppur complessi dal punto di vista della manutenzione, consentono la manipolazione di antitumorali in una camera a flusso laminare completamente isolata dall'esterno. Gli isolatori devono essere conformi al decreto legislativo 81/2008 e possono essere inseriti in ambienti di classe D. Il passaggio di materiale avviene attraverso una camera di interscambio che deve essere in acciaio inox ed a pressione negativa. Ci deve essere una regolazione automatica della velocità e del flusso dell'aria e una classificazione di entrambe le zone in classe A secondo GMP.

La presenza umana nelle preparazioni personalizzate è imprescindibile, ma sono stati studiati numerosi sistemi per ridurre al minimo gli errori e l'intervento di un operatore, tra cui l'utilizzo di sistemi robot che possono eseguire quasi tutte le prescrizioni pronte all'uso richieste.

Il Mediafill Test

Al capitolo 11 delle NBP si fa riferimento alla necessità di convalidare, vista la criticità, le operazioni di ripartizione aseptica attraverso appositi saggi che utilizzano idonei terreni di coltura in sostituzione del prodotto. Questi saggi di convalida devono simulare il più possibile la preparazione aseptica ed includere tutte le fasi critiche. Il numero delle unità ripartite con un terreno di coltura deve essere della stessa dimensione della preparazione.

I saggi devono dimostrare, dopo incubazione di 14 giorni a condizioni idonee di temperatura, l'assenza di unità contaminate. Questo test deve essere regolamentato da apposito protocollo di prova che deve contenere tutte le informazioni necessarie.

La simulazione del processo di ripartizione aseptica deve essere accompagnato dal foglio di lavorazione (batch record) che permette di avere la tracciabilità di tutto il processo; i dati che deve contenere il foglio di lavorazione sono:

- Data e ora simulazione
- Identificazione area elaborazione e/o locale utilizzato
- Tipologia, volume, numerosità dei supporti riempiti

- Volume riempito per contenitore
- Numero di unità respinte (con motivazione)
- Dati monitoraggio microbiologico ambientale e degli operatori
- Elenco personale che ha partecipato al processo

Il numero di unità prodotte durante il test deve essere pari al numero di preparazioni allestite durante un turno di lavoro (definito come lotto), al fine di simulare le condizioni di affaticamento dell'operatore e di riprodurre il numero massimo di manipolazioni preventivabili. Per questo motivo occorre valutare il processo di manipolazione sia in termini di operazioni eseguite, sia in termini di durata e numerosità degli allestimenti (definendo il cosiddetto RUN SIZE).

Per la prima convalida di ogni linea di preparazione devono essere eseguiti almeno 3 RUN SIZE consecutivi, mentre per la riconvalida è necessario eseguire un solo RUN SIZE con frequenza semestrale per tutto il personale che è stato sottoposto alla prima convalida. Si rimanda ai paragrafi successivi per informazioni più dettagliate inerenti il Mediafill test.

Monitoraggio microbiologico ambientale

Separatamente o eventualmente in concomitanza con il Media Fill Test possono essere eseguiti dei test microbiologici per valutare le condizioni di contaminazione microbiologica degli ambienti (tramite campionamento attivo e/o passivo dell'aria e/o tramite campionamento delle superfici più critiche (es. tavoli e carrelli servitori, piani di cappe, etc.) e del personale (tramite piastre su guanti, avambracci e torace).

Il monitoraggio microbiologico degli ambienti può essere condotto attraverso **“campionamento attivo”** oppure tramite **“campionamento passivo”**.

Il campionamento attivo si esegue utilizzando delle piastre petri con terreno di coltura sterile non selettivo per la crescita di microorganismi e/o per muffe e lieviti, oppure attraverso un opportuno campionatore di aria; mentre il campionamento passivo viene effettuato attraverso il posizionamento in opportune sedi ambientali delle capsule petri ad almeno 1 mt da terra.

Per ciò che concerne il monitoraggio microbiologico inerente il personale si prevede l'utilizzo di Pads ai fini di una valutazione della contaminazione di specifiche zone anatomiche dell'operatore, con particolare riferimento al torace, agli avambracci e alle gambe.

Bibliografia

1. Farmacopea Ufficiale edizione XII
2. Ministero della Sanità – raccomandazione n.14 ottobre 2012 – raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici
3. Provvedimento 5 agosto 1999, n° 236
4. Decreto Assessorale della Regione Sicilia n. 586 del 12/04/2018
5. UNI EN ISO 14644 – 1 – Camere bianche ed ambienti associati controllati

6. Sabbatini L. Il nuovo Annex 1 dell'EU GMP e la ISO 14644-1/2 Come si controlla, forse, il particolato aeroportato in una cleanroom farmaceutica. Ascca News. 2009

3.5 Stoccaggio

Si intende per stoccaggio la conservazione di sostanze pericolose e non pericolose in imballaggi e contenitori chiusi con l'intento di impiegarle all'interno dell'azienda, di trasportarle o di consegnarle a terzi. La durata di conservazione in un deposito è generalmente superiore alle otto ore.

Lo stoccaggio sicuro delle sostanze chimiche può essere ottenuto disponendo i materiali in base alla classe di pericolo (pittogramma GHS) in caso di sostanze pericolose o comunque separandoli in base alle loro proprietà chimiche in caso di sostanze non pericolose. Ciò richiede pianificazione e comporta l'esecuzione di periodici inventari, un'etichettatura accurata, una valutazione delle incompatibilità chimiche e una gamma di contenitori e strutture di stoccaggio adeguati.

Un corretto stoccaggio ha lo scopo di:

- Ridurre al minimo l'esposizione dell'uomo, dell'ambiente e delle infrastrutture a sostanze chimiche corrosive e tossiche;
- Ridurre il rischio di incendi ed esplosioni;
- Fornire una gestione efficace delle sostanze chimiche e per compartimentalizzare e segnalare le aree ad alto rischio;
- Evitare la miscelazione accidentale di sostanze chimiche;
- Adempiere ai relativi obblighi di sicurezza di legge.

Il personale addetto allo stoccaggio e al trasporto delle sostanze deve essere adeguatamente formato sia sulle procedure lavorative, sia sulle procedure da tenere in caso di emergenza. Durante le fasi di stoccaggio e trasporto il personale deve indossare i guanti ed essere provvisto dei dispositivi di protezione individuale necessari.

Inoltre:

- I locali devono essere adeguatamente aerati.
- Le superfici devono essere in materiale plastico lavabile.
- In caso di rottura accidentale di una confezione contenente uno o più componenti di una preparazione di Chemioterapico Antitumorale seguire quanto indicato nelle procedure di Emergenza in caso di spandimento accidentale interne alla propria struttura di appartenenza.
- Il luogo di stoccaggio deve essere chiaramente segnalato con adeguata segnaletica (cartelli), come previsto dall'Art. 3, comma 1, lett. q del D.Lgs. 626/94).

- Ogni sostanza deve essere conservata ed immagazzinata compatibilmente con quanto indicato: nella scheda dati di sicurezza, normativa antincendio, normativa ATEX (DLgs 233/2003; Direttiva 1992/92/CE; Direttiva 2014/34/UE; norma CEI EN 60079 ed altri fonti di settore.
- È preferibile prevedere un approvvigionamento frequente e per quantitativi limitati.
- Il percorso del materiale dal magazzino al laboratorio deve essere effettuato in condizioni da minimizzare il rischio di incidente (quale ad esempio la caduta della scatola contenente il prodotto), pertanto occorre seguire un determinato percorso individuato dal Responsabile della U.O.
- Conservare nei locali destinati alla preparazione il quantitativo strettamente necessario per le preparazioni giornaliere.
- Nel caso le indicazioni lo richiedano, conservare i chemioterapici antiblastici in armadi (o frigoriferi) chiusi, su ripiani con rialzo anticaduta o in alternativa (per il frigorifero) su vassoi in acciaio.
- Alla fine delle operazioni smaltire i DPI e quanto sia venuto a contatto con le sostanze contaminanti negli appositi contenitori per rifiuti speciali.

Per ulteriori approfondimenti sull'argomento, si consiglia di leggere documenti come, ad esempio, il Vademecum stoccaggio sostanze pericolose al link <https://www.certifico.com/full-plus/17820-vademecum-stoccaggio-di-sostanze-pericolose>.

3.6 Gestione del personale, ambienti, devices

La formazione di nuovi operatori da inserire nel settore della preparazione dei farmaci citotossici richiede molta cautela e attenzione, perché l'area di lavoro è potenzialmente molto pericolosa, per il personale addetto e per l'accuratezza richiesta nelle attività di realizzazione dei preparati.

Tutto il personale, sanitario e non, deputato alla manipolazione dei farmaci citotossici deve essere adeguatamente addestrato e successivamente deve essere periodicamente aggiornato (almeno una volta l'anno), sulle procedure riguardanti la gestione di farmaci ad alto rischio.

Il personale adibito alla preparazione di farmaci citotossici deve essere personale sanitario, mentre al personale non sanitario devono essere affidate mansioni di supporto alla preparazione di farmaci citotossici, quali ad esempio, gestione del magazzino, delle scorte di farmaci e altri materiali, trasporto, consegna preparati, gestione archivi documentazione ecc...

Tutto il personale dovrà ricevere indicazioni chiare ed adeguate in merito alle operazioni corrette da eseguire in funzione delle mansioni richieste per ogni singolo ruolo, onde evitare di generare condizioni lavorative potenzialmente pericolose per se stessi e per altri. Azioni sicure e ben ponderate

sono il pre-requisito indispensabile per conseguire buoni risultati. Inoltre bisogna creare presupposti per suscitare nel personale dedicato al complesso settore della preparazione/manipolazione dei farmaci citotossici una profonda motivazione quale garanzia per fornire le migliori cure ai pazienti oncologici.

Le informazioni fornite al personale da formare hanno l'obiettivo di:

- rendere l'esposizione professionale ai Chemioterapici Antiblastici circoscritta entro livelli più bassi possibili (metodo "A.L.A.R.A" as low as reasonably achievable), mediante l'adozione delle misure preventive;
- garantire la corretta applicazione di procedure di asepsi e delle Norme di Buona Preparazione F.U.XII Ed. per la realizzazione di preparati qualitativamente sicuri.

La formazione deve riguardare tutti gli addetti preposti direttamente o indirettamente alla manipolazione degli antiblastici, incluso il personale adibito alle pulizie degli ambienti di lavoro, alla manutenzione dell'apparecchiatura, allo stoccaggio, al ritiro, alla consegna e al trasporto dei preparati citotossici. Queste ultime categorie devono essere informate circa i particolari rischi connessi con la movimentazione di tali prodotti e anche in merito ai piani di emergenza da attuare in caso di pericolo, dovuto a rottura accidentale.

È fondamentale, a nostro avviso, che ogni struttura stili una procedura interna per la formazione del personale neo-assunto in cui vengano evidenziate le principali norme comportamentali degli operatori, quali ad esempio:

- E' vietato mangiare, bere, fumare, masticare chewing-gum, truccarsi all'interno dei locali adibiti alla preparazione di Farmaci Chemioterapici Antiblastici.
- Allestire una sola preparazione per volta.
- Tutte le operazioni di preparazione devono essere effettuate sotto cappa aspirante.
- In presenza di ferite, proteggerle con cerotto impermeabile.
- Impedire l'accesso alla zona di preparazione dei farmaci antiblastici al personale non autorizzato.
- Non indossare gli indumenti di protezione fuori delle zone di lavoro e il loro riutilizzo dopo precedente esposizione.
- In caso di contatto diretto di cute o mucose con farmaci antineoplastici togliere gli abiti eventualmente contaminati e lavare immediatamente la parte interessata con acqua corrente o, meglio, con soluzione di sodio ipoclorito all'1 % (Amuchina diluita 1:10)
- In caso di puntura accidentale favorire il gocciolamento del sangue, lavare con abbondante acqua corrente e procedere alla disinfezione.

In caso di contaminazione degli occhi lavare con abbondante acqua corrente o con soluzione fisiologica per almeno 15 minuti, quindi consultare immediatamente l'oculista. In ogni caso consultare il medico competente esibendo il foglio illustrativo del farmaco fornito dal produttore. In ogni caso di contaminazione personale o di incorporazione accidentale si deve presentare denuncia all'INAIL, informare la Direzione Sanitaria e il Servizio di Prevenzione e Protezione.

La formazione del personale deve riguardare anche la formazione del tecnico addetto alla

preparazione.

Prima di procedere alla manipolazione dei Farmaci Chemioterapici Antiblastici il tecnico addetto deve:

- Indossare guanti, camice in TNT con polsino a manicotto di elastico o maglia, divisa completa (pantaloni e casacca), cuffia, monouso, mascherina, calzari, occhiali, con protezione laterale ed eventualmente schermo protettivo nella zona filtro.
- I guanti non devono contenere polvere e devono aderire sopra il polsino del camice;
- Lavare accuratamente le mani (lavaggio chirurgico).
- Indossare camice sterile in TNT provvisti, di rinforzo davanti e sugli avambracci.
- Verificare la presenza e la funzionalità dei sistemi di sicurezza (lavabo, doccia di emergenza, kit di emergenza, ecc.).
- Verificare che la cappa aspirante sia funzionante.

Le soluzioni di farmaci citotossici devono essere preparate in appositi locali a contaminazione controllata, isolati e chiaramente segnalati tramite appositi cartelli di avvertimento e pericolo. L'area di lavoro deve essere accessibile soltanto a personale autorizzato, il cui numero deve essere ridotto al minimo indispensabile.

L'area di lavoro deve essere accessibile solo tramite una stanza filtro (air lock), dove poter indossare l'abbigliamento da lavoro.

La dotazione dei locali deve includere, le cappe di sicurezza a flusso laminare di Classe 100 conforme alla norma DIN12980, possibilmente con integrato filtro HEPA al di sotto del piano di lavoro, impianto di ventilazione e condizionamento, mobili e accessori necessari per le operazioni preliminari la preparazione dei farmaci citotossici.

3.7 Controllo finale quali-quantitativo

I controlli da effettuare sul prodotto finito sono:

- Visivi sulla preparazione ponendo attenzione alla eventuale presenza di precipitati o elastomeri;
- Di conformità tra quanto preparato e quanto richiesto sul modulo di prescrizione (controllo sia qualitativo, ad esempio la sacca che contiene il farmaco è costituita da fisiologia o glucosata, che quantitativo, quindi sul dosaggio);
- Controllo sulla sacca finale (se il farmaco è fotosensibile, allora è importante accertarsi che la sacca sia stata schermata) e sulle corrette informazioni riportate in etichetta.

3.8 Stabilità fisica e microbiologica dei preparati

I preparati parenterali, oftalmici e altri dichiarati sterili, secondo quanto riportato in Farmacopea, 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 ai seguenti saggi:

- **saggio di sterilità (2.6.1)**
- **saggio delle endotossine batteriche (2.6.14)**, se prescritti in monografia. Per i preparati somministrati entro i limiti temporali definiti dal sistema convalidato non è richiesto il saggio di sterilità; tuttavia i metodi di preparazione devono assicurare la sterilità.

- **SAGGIO DI STERILITA'**

Il saggio di sterilità è un test che permette di valutare la presenza o l'assenza di microrganismi nel campione valutato.

Il saggio si applica alle sostanze, alle preparazioni o ai materiali che, in accordo con la Farmacopea, devono essere sterili. Un risultato soddisfacente indica solo che non sono stati riscontrati microrganismi contaminanti nel campione esaminato nelle condizioni del saggio; la sterilità è assicurata dall'applicazione di un sistema di assicurazione di qualità convalidato. In generale la finalità del saggio di sterilità, come quella di tutti i saggi, è di fornire a un analista controllore indipendente i mezzi per verificare se un particolare prodotto soddisfa i requisiti della Farmacopea. - **PRECAUZIONI RIGUARDANTI LA CONTAMINAZIONE MICROBICA**

Il saggio di sterilità è condotto in condizioni asettiche.

Per ottenere tali condizioni l'area di saggio deve essere adeguata al modo in cui viene condotto il saggio di sterilità stesso. Le precauzioni prese per evitare la contaminazione non devono influire sui microrganismi ricercati mediante il saggio. Le condizioni di lavoro nelle quali i saggi sono eseguiti sono controllate regolarmente mediante un appropriato campionamento fatto nell'area di lavoro ed effettuando controlli appropriati.

- **TERRENI DI COLTURA E TEMPERATURE DI INCUBAZIONE**

I terreni di coltura per il saggio possono essere preparati come descritto in Farmacopea (Cap 2.6.1 Saggi biologici. Sterilità) o possono essere utilizzate preparazioni commerciali equivalenti purché soddisfino al saggio di fertilità.

- **CONVALIDA DEL METODO**

Prima di eseguire il test di sterilità su un nuovo preparato, la procedura analitica deve essere convalidata eseguendo un test di applicabilità atto a verificare l'assenza nel prodotto da esaminare di sostanze inibenti la crescita dei microrganismi.

Il test di idoneità deve essere ripetuto:

- ogni qualvolta vengano apportate modifiche nella composizione del prodotto da esaminare (consigliata comunque con frequenza annuale)
- se vi è un cambiamento nelle condizioni sperimentali di saggio.

- SAGGIO DI STERILITA' DEL PRODOTTO DA ESAMINARE

Il test può essere eseguito dal laboratorio di Microbiologia della Struttura in cui viene allestito il preparato o dal laboratorio di una ditta esterna certificata purché sia applicato un Sistema di Gestione Qualità e si faccia riferimento ai metodi e alle indicazioni riportate in Farmacopea.

La metodica adottata può essere anche differente da quella di seguito riportata e descritta in Farmacopea (saggio 2.6.1) ma deve essere stabilito che il prodotto in questione se fosse controllato con il metodo ufficiale soddisferebbe i requisiti della Farmacopea stessa. Il saggio può essere effettuato usando la tecnica della filtrazione su membrana o mediante l'inoculazione diretta dei terreni di coltura con il prodotto da esaminare. In entrambi i casi, devono essere allestiti gli appropriati controlli negativi. La tecnica della filtrazione su membrana viene utilizzata quando la natura del prodotto lo permette, cioè nel caso di preparazioni acquose filtrabili, di preparazioni alcoliche o oleose e di preparazioni miscibili con o solubili in solventi acquosi o oleosi che non hanno un effetto antimicrobico nelle condizioni di saggio. La quantità di campione da utilizzare è indicata nella Tab2.6.1-2 della Farmacopea XII. Il numero minimo di campioni da sottoporre a saggio in funzione della dimensione del lotto è riportato nella Tabella 2.6.1-3 della Farmacopea.

Nel corso degli ultimi anni sono stati introdotti metodi alternativi per il controllo microbiologico di sterilità: Alcuni di questi metodi si sono rivelati capaci di dare risultati in tempi reali (o quasi reali) con la possibilità di un'azione correttiva più precoce. Il capitolo 5.1.6 "Metodi alternativi per il controllo della qualità microbiologica" pubblicato in Farmacopea offre una panoramica descrittiva dei metodi microbiologici alternativi che possono essere complementari o alternativi agli approcci microbiologici convenzionali. Il capitolo inoltre fornisce una utile guida per la corretta esecuzione della convalida di questi metodi alternativi rispetto ai metodi microbiologici di Farmacopea. Anche quando il saggio di sterilità è affidato ad un servizio esterno il committente dovrà assicurarsi della tipologia del metodo impiegato e dell'eventuale convalida, qualora il metodo impiegato sia alternativo a quello ufficiale della Farmacopea.

Le linee guida all'uso del saggio di sterilità sono riportate nel Capitolo 5.1.9. della Farmacopea.

Nel caso in cui l'esecuzione dei test descritti non fosse compatibile coi tempi di rilascio del lotto, sarebbe comunque raccomandato effettuare delle analisi a campione sul prodotto finito.

Le analisi a campione senza effettuare il saggio pre-rilascio sono comunque consentite solo se si dispone di locali classificati e controllati e si effettua la validazione del processo in asepsi col media-fill.

- **SAGGIO DELLE ENDOTOSSINE BATTERICHE:**

Le endotossine prodotte da batteri gram-negativi sono la causa più comune delle reazioni tossiche attribuite alla contaminazione dei prodotti farmaceutici con pirogeni; la loro attività pirogena è più alta di quella di molte altre sostanze pirogene.

La presenza di endotossine in un prodotto può essere mascherata dalla esistenza di fattori interferenti nella reazione tra endotossine ed il lisato di amebociti. Quindi l'analista che desidera sostituire il saggio dei pirogeni su coniglio, richiesto in una monografia della Farmacopea, con un saggio delle endotossine batteriche, deve aver dimostrato che questo saggio può essere effettuato in modo soddisfacente sul prodotto in questione; questo può implicare una procedura per l'eliminazione dei fattori di interferenza.

Il saggio delle endotossine batteriche (2.6.14) indica i metodi per eliminare i fattori di interferenza; in caso di interferenza deve essere effettuato, dopo questo saggio, un altro saggio per verificare se l'interferenza sia stata effettivamente neutralizzata o eliminata.

Il metodo di riferimento per le endotossine batteriche è indicato nella monografia di un dato prodotto; se non è indicato alcun metodo, il metodo di riferimento è il metodo A. Se si usa un metodo diverso da quello di riferimento, l'analista deve dimostrare che il metodo è appropriato per questo prodotto e che fornisce un risultato concordante con quello ottenuto con il metodo di riferimento.

Anche nel caso della ricerca delle endotossine batteriche è possibile effettuare, qualora non fosse possibile attenderne l'esito per il rilascio del lotto, un test a campione sempre che si disponga di locali classificati e controllati e si effettui la validazione del processo in asepsi col media-fill.

PROCESSO 2: CONVALIDA DI PROCESSO, MEDIA-FILL TEST:

Il principale riferimento normativo al quale affidarsi è la Farmacopea Ufficiale XII edizione (vedi capitolo 11.1.1 delle NBP), che per quanto riguarda i preparati galenici iniettabili magistrali fa riferimento alle GMP, documento di riferimento per la fabbricazione a livello industriale (comprese le officine galeniche).

Il mantenimento della sterilità è garantito 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 eventualmente utilizzato, dalle tecniche asettiche impiegate e dai monitoraggi microbiologici ambientali. I preparati magistrali devono soddisfare il saggio di sterilità (cap. FU 2.6.1) ed il saggio delle endotossine batteriche (cap.2.6.14), se prescritti in monografia; inoltre, i processi di manipolazione devono essere validati tramite la simulazione di allestimento eseguita con un apposito terreno di coltura liquido (es. brodoTSB): il test Media-Fill.

Questo test prevede l'utilizzo, in sostituzione del prodotto, di opportuni saggi di simulazione, descritti in Farmacopea.

Il metodo di valutazione del processo asettico consiste nel simulare un allestimento utilizzando un

idoneo terreno di coltura liquido (es. brodo TSB) in sostituzione del prodotto.

Tale saggio di convalida, eseguito assieme ad una serie di controlli microbiologici ambientali, oltre a garantire la sterilità del preparato finale, permette di:

1. dimostrare che la sterilità dei componenti di partenza viene mantenuta durante processo di allestimento
 2. dimostrare che il processo di allestimento e i dispositivi medici utilizzati garantiscono l'asepsi durante tutta la manipolazione.
3. ridurre il rischio di sepsi correlata alla somministrazione di farmaci infusionali
4. estendere la stabilità microbiologica dei farmaci fermo restando quanto stabilito in RCP in termini di stabilità chimico-fisica ed entro i limiti temporali definiti dal sistema convalidato.

Lo scopo del test è dimostrare che l'allestimento garantisca l'asetticità della manipolazione, in funzione dei dispositivi medici impiegati, del carico di lavoro e naturalmente anche della manualità dall'operatore e della rispondenza alle procedure di lavoro eseguite.

Realizzazione del media-fill test:

La simulazione della preparazione aseptica deve includere tutte le fasi critiche della lavorazione. Data l'eterogeneità delle condizioni lavorative presenti nelle diverse realtà, non è possibile redigere una procedura standard per il test. Rimane dunque responsabilità di ciascun professionista **analizzare i propri processi produttivi** al fine di disegnare un test i cui processi siano rappresentativi. Il farmacista può, qualora lo ritenga opportuno, delegare il disegno e/o l'esecuzione del test a terzi, rimanendo in ogni modo il responsabile finale della validità del test stesso.

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

Analisi del processo:

Per una corretta realizzazione del test si raccomanda di riprodurre il più fedelmente possibile la routine di manipolazione, includendo tutti gli aspetti critici che potrebbero introdurre una contaminazione microbiologica.

A tal fine è necessario:

- • utilizzare i dispositivi medici e di protezione individuale abitualmente impiegati
- • simulare condizioni ambientali e di lavoro normali
- • individuare con precisione le manovre di manipolazione da riprodurre

- • svolgere il test senza adottare particolari accorgimenti al fine di ottenere risultati rappresentativi: si raccomanda pertanto di simulare il “worst case” (*)
- • può essere utile, qualora possibile, video-registrare il test per individuare la possibile sorgente di contaminazione

(*) Il “worst case” è la situazione con il maggior rischio di compromissione della sterilità ovvero la procedura di allestimento più difficile ed impegnativa, nelle condizioni più critiche che possono verificarsi con una certa probabilità durante il turno di lavoro (es. il processo simulato più complesso, il tempo di manipolazione sotto cappa più prolungato).

Per ulteriori approfondimenti sull’argomento, si consiglia di leggere documenti come ad esempio il “documento di consenso sui controlli da eseguire presso le ufa” disponibile al link http://www.reteoncologica.it/images/stories/Linee_guida_raccomandazioni_RETE/Rapporti_Farmacie_e_oncoematologie/Doc_controlli_UFA_2022_rete.pdf.

3.9. Dispositivi Medici per le preparazioni sterili

I Dispositivi Medici sono utilizzati nelle fasi di allestimento sterile e somministrazione dei farmaci. Devono avere le seguenti caratteristiche:

- o minimizzare il rischio di produzione e di rilascio di aerosol e vapori dei farmaci citotossici, assicurando così la minor esposizione professionale possibile durante le operazioni di ricostituzione dei liofilizzati, di trasferimento e/o diluizione di soluzioni concentrate e nelle fasi di somministrazione;
- o minimizzare il rischio di contaminazione microbiologica del preparato sterile.

Diversi dispositivi sono commercializzati per il compounding dei farmaci oncologici e non esiste un unico dispositivo adatto per tutti i farmaci citotossici. La disponibilità di tali dispositivi è fondamentale per garantire la sicurezza dei pazienti e del personale. Quest’ultimo deve essere addestrato sull’uso della corretta tecnica asettica richiesta dal dispositivo utilizzato. Al fine di escludere incompatibilità/interazioni farmaco/dispositivo, i vari materiali di costruzione devono essere testati individualmente e, nella scelta, va verificata l’idoneità attraverso l’esame degli studi di compatibilità forniti dal costruttore. Tutti i dispositivi devono possedere la marcatura CE ed essere conformi al D lgs. 46/97.

Possono essere distinti in:

- o dispositivi per la preparazione;
- o dispositivi per la somministrazione al paziente.

3.9.1 Tipologia e compatibilità

DISPOSITIVI PER LA PREPARAZIONE

Comprendono una vasta gamma di prodotti, in continua evoluzione, destinati alle operazioni di

miscelazione e di trasferimento durante le fasi di ricostituzione e diluizione dei farmaci citotossici: sistemi di prelievo senza ago, filtri equalizzatori, siringhe/connettori, aghi, sistemi chiusi di trasferimento, linee di miscelazione, ecc

DISPOSITIVI A SISTEMA CHIUSO PER IL TRASFERIMENTO DEI FARMACI

Il NIOSH definisce ‘Closed System Drug-Transfer Devices (CSTDs)’ come: “Un dispositivo per il trasferimento di farmaco, che vieta meccanicamente il passaggio di contaminanti ambientali nel sistema e la fuoriuscita di farmaci pericolosi o vapori al di fuori del sistema”. Ci sono diversi CSTDs attualmente messi a disposizione da produttori diversi. Molti studi hanno dimostrato come l’uso dei CSTDs abbia limitato i livelli di contaminazione superficiale durante la manipolazione, riducendo la percentuale di campioni prelevati aventi quantità rilevabili di farmaco. Gli standard ISOPP distinguono i “sistemi chiusi” a seconda se riferiti al contesto della contaminazione microbiologica o a quello della contaminazione chimica e dell’esposizione occupazionale; pongono inoltre l’attenzione su come la definizione americana di sistema chiuso sia la più completa in quanto tiene conto anche dei vapori. In tale ottica i filtri da 0.22 m o filtri HEPA, poiché non sono in grado di trattene i vapori di un prodotto citotossico, come tali non possono essere considerati “sistemi chiusi” o meglio, come raccomandato dagli standard ISOPP per evitare confusioni, “dispositivi di contenimento”.

Nella documentazione relativa ad un CSTDs il produttore deve indicare:

- o se il dispositivo copre tutte le fasi del processo di preparazione e in quali condizioni le proprietà “chiusure” non vengano mantenute;
- o se il dispositivo conserva le sue caratteristiche chiuse quando viene utilizzato per più di una preparazione;
- o se gli studi hanno dimostrato che il dispositivo è in grado di eliminare o ridurre la contaminazione ambientale nella pratica quotidiana e in che misura.

Nella fase di allestimento l’uso dei CSTDs (anche in considerazione dell’incremento dei costi che ne deriva) non costituisce “raccomandazione forte” unanime nelle linee guida internazionali; secondo talune l’uso non corretto potrebbe addirittura essere controproducente e sarebbero opportuni ulteriori studi randomizzati che analizzino parametri diretti di esposizione per valutarne la loro efficacia. Infine il NIOSH puntualizza che tali sistemi non sostituiscono, nell’allestimento, la BSC (classe ISO 4.8) e l’utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, ma questi vanno utilizzati in contemporanea seguendo specifiche procedure operative. È infatti obbligo di legge addestrare il personale sull’utilizzo della corretta tecnica asettica richiesta dal dispositivo impiegato nella preparazione sicura di tali farmaci.

Siringhe

Nelle fasi di allestimento e di somministrazione, per prevenire gli spandimenti e la disconnessione accidentale, è raccomandato l’uso di siringhe monouso luer-lock. La siringa deve essere riempita, per minimizzare il rischio di fuoriuscita dello stantuffo non oltre i $\frac{3}{4}$ (75%) e deve essere coperta da un tappo durante il trasporto. La graduazione della siringa deve essere chiara, leggibile ed accurata conformemente alla norma EN ISO 7886. Nella fase di allestimento è sconsigliato l’uso di aghi e non

devono essere usate siringhe con particolari sistemi di protezione dell'ago, in quanto potrebbero verificarsi fuoriuscite di piccole gocce nella fase di incappucciamento dell'ago. Occorre, inoltre, assicurarsi che i farmaci o i solventi siano compatibili con il materiale di cui la siringa è costituita e non corrodano la guarnizione dello stantuffo. È necessario assicurarsi che esistano documenti emessi dal fornitore della siringa o dal produttore del farmaco, che dichiarino la compatibilità tra materiali del device e soluzioni da manipolare. Siringhe scure, ambrate/opache devono essere utilizzate per le sostanze sensibili alla luce, come ad esempio la dacarbazina.

Filtri idrofilici

Variano in dimensioni ed in materiali di realizzazione a seconda del dispositivo utilizzato. I filtri idrofilici permettono il passaggio della soluzione ed intrappolano particelle/contaminanti fino ad una dimensione specifica. Ad esempio, si utilizza un filtro da 0,45 micron che rimuove microrganismi, particelle, precipitati e polveri non disciolte di dimensioni $\geq 0,45$ micron. L'uso dei filtri è consigliato in quanto il materiale particolato costituisce un potenziale rischio per la sicurezza del paziente, se presente nel prodotto sterile da somministrare. I preparati per somministrazione parenterale, pertanto, devono essere filtrati nel caso in cui ci sia il rischio della presenza in soluzione di particelle di vetro o di materiale elastomerico di cui è composto il tappo del flaconcino, se la soluzione è filtrabile senza perdere efficacia. I filtri in commercio possono essere integrati all'interno di aghi o separati; questi ultimi hanno forma di disco e devono essere dotati di attacco luer-lock. Devono essere compatibili con la soluzione da filtrare e la compatibilità va preventivamente verificata. Ad esempio, i farmaci di natura proteica, come gli anticorpi monoclonali, devono essere filtrati con materiali come il PES (poliestersulfone) a basso legame proteico.

Filtri equalizzatori di pressione

Sono filtri idrofobici e vengono utilizzati per filtrare l'aria che entra ed esce dal contenitore di farmaco. L'uso di un filtro di sfiato idrofobico equalizza la pressione nel contenitore e impedisce il rilascio di aerosol. Questi dispositivi, però, non possono impedire il rilascio di vapori che vengono per lo più trattenuti all'interno della BSC. Ci sono vari modelli che sostanzialmente sono caratterizzati dalla presenza di un filtro d'aria di 0,22 micron o più piccolo che:

- o permetta all'aria di entrare ed equalizzare la pressione;
- o impedisca al particolato presente nell'aria l'ingresso nel flaconcino;
- o impedisca agli aerosol di fuoriuscire dal flacone;

Tali sistemi vanno posizionati su un solo flacone. Se non dotati di valvole autosigillanti ma di semplici attacchi luer lock per il prelievo/aspirazione e se non utilizzati correttamente, possono trasformarsi in "sistemi aperti" ovvero vulnerabili alla contaminazione microbica ed ambientale. Non vanno utilizzati con soluzioni altamente viscosi. Vanno, infine, attentamente valutate, prima dell'utilizzo, la loro integrità e la compatibilità del farmaco con i singoli materiali. La BC Cancer Agency suggerisce di valutare i seguenti criteri (Standard) nella scelta di quale dispositivo utilizzare nella fase di preparazione:

-Il device deve essere approvato dal produttore per l'uso con farmaci chemioterapici antitumorali;
-Sistemi equalizzatori di pressione minimizzano la possibilità di formazione di aerosol e fuoriuscite accidentali. I dispositivi equalizzatori usati durante la preparazione di soluzioni parenterali devono

avere filtri idrofilici

- I filtri devono avere un'adeguata porosità per rimuovere il particolato. Filtri da 5 micron sono raccomandati per impedire la contaminazione particellare della soluzione (es.eventuali particelle di vetro/gomma). Per minimizzare il rilascio di aerosol contaminanti vanno utilizzati filtri idrofobici da 0.2 micron.

- Possono essere utilizzati CSTDs per minimizzare il trasferimento di contaminanti e la fuoriuscita del farmaco pericoloso dal sistema.

Raccordi luer-lock devono essere utilizzati per tutte le connessioni:

- Per ridurre al minimo l'esposizione dei siti critici ai microrganismi dovrebbero essere scelti dispositivi che riducano il numero di manipolazioni richieste per l'allestimento della preparazione. Rimane compito del farmacista verificare l'effettiva idoneità dei device all'impiego con i principi attivi manipolati (valutando, ad esempio, i materiali di costruzione e le dimensioni dei pori delle membrane filtranti).

DISPOSITIVI PER LA SOMMINISTRAZIONE

I sistemi di somministrazione includono sacche e linee di infusione, pompe infusionali, ed altri dispositivi utilizzati nella somministrazione del farmaco per via endovenosa, intraperitoneale, intramuscolare, intradermica, intravescicale e perfusione loco-regionale. Tali dispositivi devono ridurre al minimo la produzione ed il rilascio di aerosol e vapori, mantenendo la sterilità del farmaco.

DISPOSIZIONE A SISTEMA CHIUSO PER LA SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

La definizione NIOSH di "sistema chiuso" è applicabile anche ai dispositivi per la somministrazione. Negli Standard ISOPP viene definito "sistema di contenimento nella somministrazione" un dispositivo che, meccanicamente, impedisce il passaggio di contaminanti ambientali nel sistema e la fuoriuscita di farmaco o vapori pericolosi dal sistema stesso.

Il produttore deve indicare in maniera chiara:

o per quali vie di somministrazione garantisce il contenimento;

o se il device copre tutte le fasi di somministrazione o solo parzialmente e indicare dove, eventualmente, le proprietà di chiusura non siano mantenute;

o se il device conserva le sue caratteristiche chiuse in caso di riutilizzo; o se gli studi hanno dimostrato che il dispositivo elimina o riduce (e in che misura) la contaminazione ambientale nella pratica quotidiana.

Set di somministrazione intravenosa

Sono disponibili in commercio numerosi tipi di sistemi infusionali latex free a circuito chiuso. In alcuni casi sono composti da deflussori a più vie di somministrazione con regolatori di flusso e valvole unidirezionali antireflusso che garantiscono il contenimento del rischio di spandimento accidentale. In alternativa, esistono deflussori monovia dotati di sistema chiuso di sicurezza (valvole sui punti di iniezione) e provvisti a monte di un connettore/valvola auto sigillante luer-lock maschio girevole che garantisce il circuito chiuso al momento della disconnessione dal raccordo luer-lock femmina della sacca. Anche qui deve essere valutata la compatibilità dei singoli farmaci con il set. Ad esempio

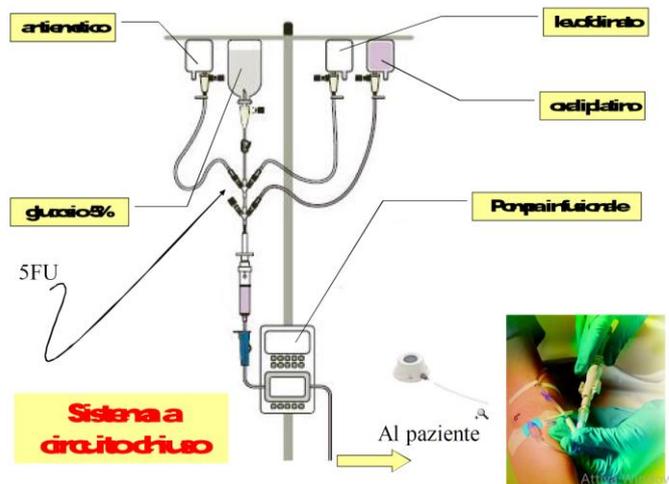
paclitaxel, docetaxel, temsirolimus, teniposide, etoposide, cabazitaxel, ciclosporina e ixabepilone sono incompatibili con il PVC, per cui vanno somministrati utilizzando set DEHPfree. Da evitare, inoltre, l'uso di poliuretani con farmaci che contengano il polisorbato 80 (ad esempio docetaxel, cabazitaxel o ipilimumab).

Sistemi Needleless vascolari

Sistemi di accesso vascolare privi di ago con connessioni luer-lock hanno mostrato nella fase di somministrazione di contenere il rischio di contaminazione per il paziente.

Pompe infusionali

Considerando l'elevato numero di incidenti segnalati, anche con i vari tipi di pompe infusionali, l'FDA ha pubblicato una serie di "Strategie" per la riduzione del rischio rivolte a clinici, farmacisti, aziende produttrici, pazienti e infermieri. Inoltre anche l'ISMP (Institute for Safe Medication Practice Canada) ha elaborato delle specifiche raccomandazioni sull'utilizzo di tali dispositivi.



Esempio di sistema a circuito chiuso per la somministrazione di chemioterapici: sacche contenenti chemioterapici o antiemetici, deflussore a linea centrale a 5 accessi, pompa infusionale.

Elastomeri

Nella manipolazione degli elastomeri, bisogna far attenzione ai seguenti punti:

- Alla compatibilità tra farmaco e materiali che possono essere: polisoprene, lattice e silicone.
- Al volume minimo e massimo di riempimento per avere una determinata velocità.
- Alla sequenza di inserimento miscele analgiche perché può portare precipitazione di una delle sostanze (per esempio la miscela morfina e ketorolac).

I sistemi elastomerici sono dispositivi medici monouso per l'infusione continua e costante di farmaci

in soluzione per via sottocutanea, endovenosa e qualora specificato dalla ditta produttrice, anche per via peridurale o arteriosa.

Sono dispositivi monouso: dopo un singolo uso non devono essere riempiti nuovamente, né sterilizzati.

Sono provvisti di un serbatoio in materiale biocompatibile, per il quale le aziende produttrici forniscono informazioni in merito alla compatibilità ed alla stabilità del serbatoio per ogni singolo principio attivo.

La velocità di flusso è influenzata dai seguenti parametri che possono quindi far variare la durata dell'infusione e la quantità di farmaco somministrata al paziente nell'unità di tempo:

- temperatura (distanza tra il serbatoio elastomerico e il punto di erogazione, ossia l'inserzione del catetere di infusione);
- viscosità della soluzione (attenzione: la velocità di flusso nominale di alcuni sistemi elastomerici è calcolata considerando l'utilizzo di una soluzione di glucosio al 5%; tale velocità viene aumentata del 10% circa quando anziché glucosio al 5% viene utilizzata soluzione fisiologica);
- posizione del serbatoio elastomerico rispetto all'estremità distale del piccolo deflussore (la velocità di flusso sarà ottimale quando il serbatoio elastomerico con la soluzione è posizionato alla stessa altezza dell'estremità distale del piccolo deflussore).
- volume introdotto nel dispositivo (una riduzione nel volume di riempimento fino a 80-61 %-rispetto a quello nominale, può provocare un aumento del 5% della velocità di flusso); la velocità di flusso aumenterà se il sistema elastomerico è sottoriempito. Generalmente il sistema elastomerico eroga alla velocità di flusso nominale quando è riempito a circa l'81%-100% del volume nominale.

Esistono anche sistemi elastomerici "multi-flusso" a velocità di flusso variabile, che sono caratterizzati dalla possibilità di aumentare o diminuire in corso di terapia, scegliendo tra le possibili velocità di erogazione indicate dal fabbricante nella scheda informativa. In questi sistemi la velocità di flusso nominale è determinata dalla regolazione del Modulo di Controllo.

La preparazione degli elastomeri deve essere effettuata da personale adeguatamente formato. L'allestimento deve essere fatto mettendo in atto le Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Ufficiale Italiana.

Per gli elastomeri contenenti farmaci antineoplastici è necessaria la preparazione sotto cappa. Per tutti gli altri farmaci si deve ridurre il più possibile il rischio di contaminazione particellare e microbiologica: ove possibile, utilizzare le cappe a flusso laminare.

I sistemi elastomerici di infusione devono essere considerati a tutti gli effetti una "linea infusiva" e considerati al loro interno sterili per definizione e vanno quindi gestiti rispettando le tecniche asettiche durante l'allestimento, l'accesso e in generale la disconnessione o "apertura" della linea.

L'elastomero dovrebbe essere allestito appena prima della somministrazione, se ciò non fosse possibile devono essere indicate sull'etichetta anche gli estremi (data e ora) entro i quali il composto deve essere utilizzato e le condizioni di conservazione prima della somministrazione.

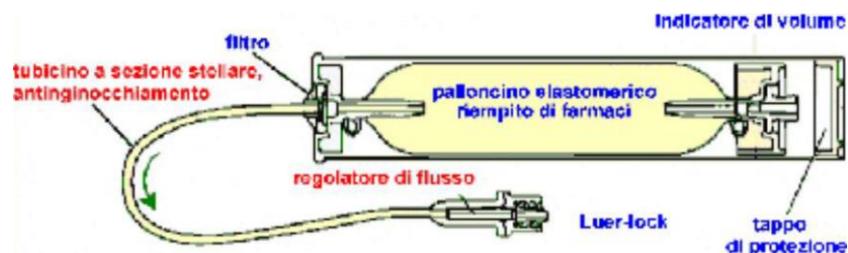
Non è possibile somministrare al di fuori degli orari indicate né è possibile in nessun caso riutilizzare il sistema elastomerico riempiendolo nuovamente.

I controlli che si effettuano dopo la preparazione sono i seguenti:

- Ispezionare visivamente ogni singola preparazione al fine di verificare l'assenza di precipitati, particelle, corpi estranei o alterazione della normale colorazione della soluzione;
- Verificare l'integrità del dispositivo;
- Verificare la conformità rispetto alla prescrizione.

Poiché ogni pompa ha una prefissata portata (precisione di +/- 10-15% secondo il costruttore), la durata dell'infusione è determinata dal volume di riempimento, mentre la dose di farmaco dalla concentrazione. Inoltre, è necessario seguire le indicazioni del produttore dal momento che la portata è influenzata dalla temperatura sia corporea che ambientale, dalla viscosità della soluzione e dalla differenza di altezza tra la pompa e l'accesso. Vanno rispettate le indicazioni del fabbricante anche riguardo la conservazione degli elastomeri in fase di stoccaggio. È importante attenersi alle istruzioni fornite dal fabbricante. Infatti, alcuni di questi assicurano quel determinato flusso anche se la pompa non viene riempita completamente, mentre, in altri casi, il fornitore consiglia il riempimento completo per ottenere il flusso specifico.

La Circolare Ministeriale del 2015 stabilisce il corretto uso e modalità operativa dei sistemi elastomerici per l'infusione.



Esempio di sistema elastomerico: la velocità del flusso di infusione è espressa in ml/h e il reservoir che indica il volume di riempimento (solvente + farmaco) è in ml.

POMPA ELASTOMERICA 0,5 ML/H	RESERVOIR 100 ml - 8 DAYS
POMPA ELASTOMERICA 0,5 ML/H	RESERVOIR 65 ml - 5 DAYS
POMPA ELASTOMERICA 2 ML/H	RESERVOIR 100 ML - 2 DAYS

Bibliografia

- Ministero della Salute - Circolare “Dispositivi medici – Settore Sistemi meccanici di infusione monouso. - Raccomandazioni per la gestione dei sistemi elastomerici di infusione” 28 gennaio 2015
- Norme di Buona Preparazione FU edizione vigente

3.10 Anticorpi monoclonali

Da molti anni la ricerca di molecole caratterizzate da una sempre maggiore efficacia terapeutica e da una minore tossicità ha condotto all'introduzione degli anticorpi monoclonali (Monoclonal Antibodies - MABs - classe ATC L01XC) nella pratica clinica. Tali molecole agiscono con maggiore specificità sulla cellula cancerosa rispetto ai classici chemioterapici e rappresentano un gruppo eterogeneo di principi attivi sia per la varietà del loro meccanismo d'azione farmacologico, che la loro diversa natura chimico-fisica. Ciò ostacola la definizione della loro potenziale tossicità e rende fondamentale l'identificazione di misure preventive adeguate alla riduzione del rischio correlato al loro impiego in terapia.

Gli anticorpi monoclonali impiegati in terapia sono molti e possono essere classificati in diversi modi.

Considerando l'origine di questi prodotti, è possibile distinguere quattro tipologie di anticorpi monoclonali:

- **Murini**, ossia anticorpi monoclonali interamente derivati da cellule di topo. Sono riconoscibili dal nome in quanto terminano con il suffisso **-omab**.
- **Chimerici**, si tratta di MAb realizzati attraverso tecniche di biologia molecolare che consentono di sostituire la regione costante dell'anticorpo monoclonale ottenuto da cellule di topo con la corrispondente parte di origine umana. In altri termini, si tratta di anticorpi monoclonali che contengono una porzione originaria da cellule di topo e una porzione di origine umana. Si riconoscono in quanto i loro nomi terminano con il suffisso **-ximab**.
- **Umanizzati**, sono anticorpi monoclonali che derivano principalmente da cellule umane, ad eccezione della parte che si lega all'antigene specifico. Riconoscibili dai nomi che terminano con il suffisso **-zumab**.
- **Umani**, sono anticorpi interamente originati da cellule umane. Vengono chiamati con nomi che terminano con il suffisso **-umab**.

L'**allestimento** degli anticorpi monoclonali dev'essere effettuato con tecniche asettiche, in locale idoneo come previsto dalle procedure interne della Farmacia sulla base di un'adeguata valutazione del rischio.

Per la manipolazione degli anticorpi monoclonali, pur nell'incertezza classificatoria dettata dall'assenza di evidenze riscontrate in relazione alla mutagenesi e alla cancerogenesi, sulla base del **principio generale di precauzione**, dettato dai Regolamenti Europei delle sostanze chimiche, la tutela dei lavoratori deve essere applicata ai più elevati livelli tecnicamente e concretamente possibili, indipendentemente dall'applicazione corretta di modelli nazionali ed europei di valutazione del rischio chimico.

La loro manipolazione potrebbe portare a quello che viene chiamato rischio occupazionale, quindi bisogna classificare bene il tipo di pericolosità per poter poi scegliere il tipo di ambiente in cui è possibile manipolarli.

Il principio di precauzione impone che nell'impiego dei MABs si debbano adottare le misure specifiche di prevenzione e protezione in completa conformità agli artt.225, 226, 229, 230 del Titolo IX Capo I D.Lgs.81/08, dato che si ritiene che, pur in assenza di informazioni connesse alle proprietà cancerogene/mutagene, il rischio chimico dei lavoratori sia da considerare sempre al di sopra del rischio irrilevante per la salute.

Pertanto, in caso di esposizione ad agenti cancerogeni/mutageni, il datore di lavoro sarà tenuto ad applicare completamente il Titolo IX Capo II D.Lgs. 81/08

Gli effetti avversi degli anticorpi monoclonali sono rappresentati specialmente da reazioni allergiche o immunogeniche. Tale tipo di tossicità aumenta proporzionalmente in base alla quota di proteine di origine murina presenti nella molecola.

Pertanto il potere allergizzante degli anticorpi monoclonali può essere così categorizzato:

- Anticorpi murini (suffisso “omab”): alto potenziale di sensibilizzazione;
- Anticorpi chimerici (suffisso “ximab”): medio potenziale di sensibilizzazione;
- Anticorpi umanizzati (suffisso “zumab”): basso potenziale di sensibilizzazione;
- Anticorpi umani (suffisso “umab”): nessun potenziale di sensibilizzazione.

Le reazioni causate dall'interazione dei MABs con il sistema immunitario dei soggetti esposti possono includere:

- Formazione di anticorpi neutralizzanti (allergia o anafilassi)
- Cross-reattività con proteine endogene fondamentali per l'organismo
- Aumento dell'attività del sistema immunitario (sindromi infiammatorie sistemiche, “cytokine storm”)

Le informazioni al momento disponibili non permettono di definire se gli effetti tossici prodotti causano reazioni di entità più o meno grave in pazienti immunocompromessi o operatori sanitari immunocompetenti professionalmente esposti.

L'esposizione può avvenire tramite inalazione, contatto, assorbimento attraverso la pelle, ingestione o iniezione e può essere favorita da operazioni di manipolazione quali la generazione di aerosol durante le operazioni di ricostituzione dei farmaci liofilizzati o diluizioni, il contatto con superfici o fiale contaminate.

I valori limite di esposizione professionale a sostanze pericolose rappresentano un importante strumento per assicurare condizioni che tutelino la salute degli operatori esposti nell'ambiente di lavoro.

Il rischio di esposizione ad un farmaco dipende dalla sua biodisponibilità dopo assorbimento (ovvero dalla quota di molecola in grado di raggiungere immodificata il circolo sistemico). L'assorbimento di anticorpi monoclonali per via orale o attraverso la cute è ostacolato dalla loro stessa natura proteica:

nel primo caso per la denaturazione enzimatica a cui sono sottoposti nel tratto gastro-intestinale e nel secondo per l'elevato peso molecolare che ne impedisce il passaggio transcutaneo.

La deposizione polmonare delle particelle inalate (aerosol) dipende dalla loro dimensione, particolare che in merito all'esposizione occupazionale ad anticorpi monoclonali non è stato sperimentalmente definito. La biodisponibilità dopo inalazione di sostanze con alto peso molecolare (>100kDa) come gli anticorpi monoclonali è comunque al massimo del 5%.

L'esposizione per via endovenosa o sottocutanea a cui segue una biodisponibilità significativa del prodotto può avvenire solo nel caso di iniezioni accidentali durante la sua manipolazione.

Secondo Halsen et al. è possibile classificare gli anticorpi monoclonali in base al rischio occupazionale in due principali categorie:

- **Gruppo 1:** anticorpi monoclonali che comportano un alto o moderato rischio per la salute (rientrano in questa classe bevacizumab, cetuximab, rituximab e trastuzumab, farmaci che hanno mostrato teratogenicità o tossicità fetale in studi condotti su animali o uomini). Tali molecole devono essere manipolate in Laboratori dedicati e adeguatamente attrezzati con strutture e dispositivi medici che proteggano l'operatore da eventuale esposizione;
- **Gruppo 2:** anticorpi monoclonali che comportano un basso rischio per la salute. Attualmente nessuno degli anticorpi monoclonali che trova indicazione nella terapia antitumorale appartiene a questa categoria.

La letteratura scientifica, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e le schede tecniche generalmente offrono informazioni anche circa le modalità di allestimento del singolo anticorpo monoclonale. Per approfondire è utile leggere le Istruzioni Operative pubblicate da SIFO, ad esempio l'Istruzione Operativa per l'allestimento dell'anticorpo monoclonale Sotrovimab, di cui si rimanda il link nella bibliografia.

Nella gestione di anticorpi monoclonali, conviene sempre elaborare un protocollo e condividerlo per tutelarsi, valutare se c'è o meno rischio occupazionale. Si ribadisce l'importanza dell'articolo 235 della legge 81/2008 perché permette di declinare la migliore scelta da fare in merito alla loro gestione, manipolazione e preparazione.

Bibliografia

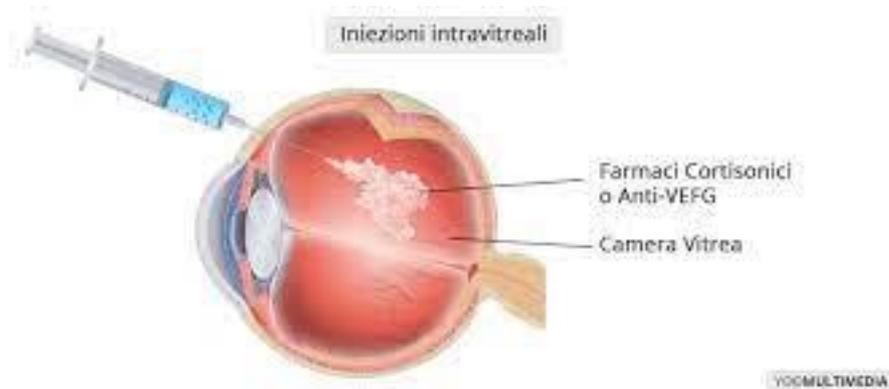
- Istruzione Operativa per l'allestimento dell'anticorpo monoclonale Sotrovimab. Documento SIFO
- Risk assessment nella manipolazione delle terapie oncoematologiche a base di anticorpi monoclonali

- Halsen G, Kramer I Assessing the risk to health care staff from long term exposure to anticancer drugs – the case of monoclonal antibodies. J Oncol Pharm Practice 2010; 17(1):68-80.

3.11. Intravitreali

Le iniezioni intravitreali si riferiscono all'introduzione di un determinato farmaco con un ago, che attraversando la sclera, la parete esterna bianca dell'occhio riversa il contenuto della siringa nella cavità oculare interna riempita dal corpo vitreo. Le iniezioni intravitreali si differenziano da quelle peri-oculari, dove i farmaci sono distribuiti intorno all'occhio.

Questi farmaci hanno un ruolo importante nella gestione di malattie come la degenerazione maculare senile, la retinopatia diabetica, le occlusioni vascolari le retiniche, il glaucoma neovascolare e altre caratterizzata comunque o dalla presenza di edema o di neovascolarizzazione.



La terapia intravitreale si distingue in terapia corticosteroidica e terapia anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

La somministrazione intravitreale consente agli **steroidi** di superare anche la barriera emato-retinica, portando a una dose più concentrata di farmaco per un periodo prolungato di tempo. È importante ricordare che, prima dell'introduzione dei corticosteroidi nella cavità vitreale, erano necessarie elevate dosi di corticosteroidi per via sistemica per trattare l'edema maculare.

Studi sperimentali hanno dimostrato che i corticosteroidi controllano l'espressione dei geni dei mediatori dell'infiammazione, influenzando l'espressione del VEGF, del TNF-alfa e altre citochine infiammatorie e stimolando contestualmente l'espressione di fattori antinfiammatori quali il pigment derived growth factor. I corticosteroidi inibiscono le cellule pro-infiammatorie (es. macrofagi e leucociti), prevengono il rimodellamento della matrice extracellulare, inibiscono nelle cellule muscolari lisce sia l'espressione del VEGF sia di altre citochine pro-angiogeniche come l'IL-6. Inducono anche la sintesi delle lipocortine, le quali a loro volta riducono la chemiotassi dei leucociti e, inibiscono il rilascio dell'acido arachidonico (uno dei più importanti precursori delle prostaglandine e dei leucotrieni) dalle membrane fosfolipidiche. Gli steroidi, infine, sembrano ridurre l'espressione delle metalloproteinasi della matrice (MMP) e agiscono sulla down-regulation dell'intercellular

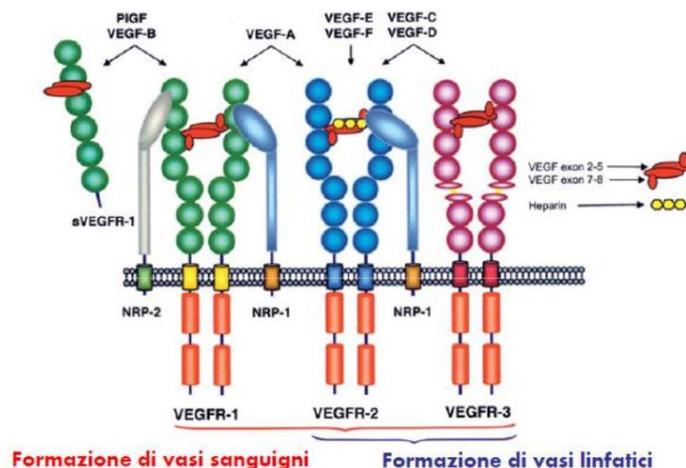
adhesion molecole 1 (ICAM-1) a livello delle cellule endoteliali coroidi.

L'uso dei corticosteroidi nel trattamento delle malattie infiammatorie oculari è stato descritto per la prima volta agli inizi degli anni '50. Il razionale del loro uso consiste nella constatazione che l'anormale proliferazione delle cellule spesso si associa a infiammazione o è scatenata da essa. Inoltre, l'accumulo di liquido nella retina di solito si accompagna a disfunzione della barriera emato-retinica, che può essere risolta grazie all'utilizzo di steroidi. Si ritiene che gli effetti principali degli steroidi includano la stabilizzazione della barriera emato-retinica, aumentando la funzione di barriera delle tight junctions delle cellule endoteliali dei vasi (48), la riduzione dell'essudato e la down-regulation degli stimoli infiammatori. Tuttavia l'esatto meccanismo non è noto.

I corticosteroidi hanno uno spettro d'azione più ampio rispetto alle molecole anti-angiogeniche, poiché presentano anche proprietà antinfiammatorie e antiedemigene.

Le accresciute conoscenze sui meccanismi biomolecolari e il conseguente sviluppo di **farmaci anti-VEGF** nell'ultimo decennio hanno permesso un netto miglioramento della prognosi, soprattutto nei pazienti diagnosticati e trattati precocemente.

Il VEGF ha la funzione di promuovere l'angiogenesi ed è in grado di stimolare le cellule endoteliali e aumentare la permeabilità vasale. E', quindi, considerato un importante fattore coinvolto nel processo patologico che porta all'insorgenza delle patologie oculari di origine angioproliferative. La famiglia delle proteine VEGF è composta da sei membri: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E e PlGF (Placental Growth Factor). Queste proteine giocano un ruolo non solo nell'angiogenesi, ma anche nella vasculogenesi e nella linfoangiogenesi. Tali fattori di crescita sembrano, inoltre, possedere un ruolo nella risposta infiammatoria e nei meccanismi di neuroprotezione in seguito a danno ischemico. Sono stati identificati tre recettori, situati nelle cellule endoteliali, che legano i diversi fattori di crescita del VEGF: VEGFR1 (FLT-1), VEGFR2 (Flk1/KDR) e VEGFR3 (FLT4). L'interazione con tali recettori può essere regolata anche da co-recettori non enzimatici quali neuropilina-1 e -2 (Nrp1 e Nrp2). Questi recettori fanno parte della famiglia dei recettori tirosin chinasi (RTK). Si tratta di proteine caratterizzate da un singolo dominio transmembrana, una regione extracellulare formata da sette domini simili alle immunoglobuline (IG I-VII), e una parte intracellulare che presenta l'attività tirosin chinasi. Il dominio tirosin chinasi in questi recettori è diviso in due frammenti (TK-1 e TK-2) mediante un inserto inter- chinasi.



Il primo impiego dei farmaci anti-VEGF per il trattamento delle patologie retiniche è avvenuto in modalità “off-label” perché, non essendo ancora disponibile in Italia nel 2007 un trattamento anti-angiogenico per l’AMD, l’Agenzia Regolatoria Italiana (AIFA) decise di inserire bevacizumab, allora e tuttora in commercio con l’indicazione terapeutica per il trattamento di vari tipi di carcinoma, nella lista dell’ex Legge 648/96 per l’uso intravitreale nell’AMD. L’AIFA ha poi eliminato da tale elenco il bevacizumab nel 2012, in seguito alla modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, come richiesto dall’EMA, con l’inserimento d’informazioni riguardanti la comparsa di eventi avversi oculari e sistemici per uso intravitreale. Di recente (aprile 2014) il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), in relazione a tale problematica, ha stabilito che sussistano le condizioni per consentire nuovamente l’impiego di bevacizumab in tale indicazione, poiché tale farmaco, pur nella diversità strutturale e farmacologica, non presenta rispetto a Ranibizumab differenze statisticamente significative dal punto di vista dell’efficacia e della sicurezza nella terapia dell’AMD. È necessario, tuttavia, in attesa della registrazione di tale indicazione, che il medicinale sia allestito in confezione monodose da farmacie ospedaliere certificate in grado di garantire condizioni di sterilità e sia utilizzato in strutture ospedaliere pubbliche per garantirne la sicurezza dell’uso.

Dal 2008 sono stati introdotti sul mercato italiano tre farmaci anti-VEGF, con specifica indicazione per l’AMD, quali pegaptanibranibizumab (autorizzazione EMA nel 2007), e infine solo di recente è entrato sul mercato italiano aflibercept (autorizzazione EMA nel 2012).

I farmaci anti-VEGF utilizzati nelle patologie retiniche hanno in comune il meccanismo d’azione, poiché riconoscono lo stesso bersaglio molecolare, incluse le isoforme biologicamente attive del VEGF-A. Essi si legano a tali isoforme, prevenendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori VEGFR-1 e VEGFR-2. Poiché, come detto, il legame tra il VEGF-A e i suoi recettori porta a una proliferazione delle cellule endoteliali con neovascolarizzazione e a un aumento della permeabilità vasale, il blocco dell’attività biologica di tale fattore di crescita fa regredire la progressione della forma neovascolare sia nelle patologie retiniche su base neovascolare sia nei tumori, impedendo perciò la crescita tumorale.

Pur condividendo lo stesso bersaglio, sussistono, tuttavia, varie differenze sia di tipo strutturale sia di tipo farmacologico tra queste molecole (Tabella 4).

	Avastin® (bevacizumab)	Macugen® (pegaptanib)	Lucentis® (ranibizumab)	Eylea® (aflibercept)
Categoria farmacoterapeutica	Agenti antineoplastici e immunomodulatori, anticorpi monoclonali	Oftalmologici, Farmaci per i disturbi vascolari oculari	Oftalmologici, agenti anti-neovascolarizzazione	Oftalmologici / Sostanze anti-neovascolarizzazione
Codice ATC	L01XC07	S01LA03	S01LA04	S01LA05
Composizione della preparazione	25 mg/ml concentrato. Ogni flaconcino da 4 ml contiene 100 mg di bevacizumab, corrispondenti a 1,4 mg/ml quando diluiti come raccomandato.	0,3 mg/ml. Siringa pre-riempita in singola dose che rilascia 1,65 mg di pegaptanib, corrispondente a 0,3 mg della forma di acido libero dell'oligonucleotide, in un volume nominale di 90 µlitri	10 mg/ml. Ogni flaconcino contiene 2,3 mg di ranibizumab in 0,23 ml di soluzione.	40 mg/ml. Siringa pre-riempita contenente 90 µlitri, equivalenti a 3,6 mg di aflibercept corrispondenti a una dose singola di 2 mg/50 µlitri. Contenuto estraibile = 4 mg/100 µlitri
Forma farmaceutica	Soluzione per infusione	Soluzione iniettabile	Soluzione iniettabile	Soluzione iniettabile
Modo di somministrazione	Infusione endovenosa	Iniezione intravitreale	Iniezione intravitreale	Iniezione intravitreale
Caratteristiche strutturali	Anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese	Aptamero (oligonucleotide peghilato modificato)	Frammento di un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule di Escherichia coli mediante tecnologia di DNA ricombinante	Proteina di fusione composta dai domini chiave dei 2 recettori umani VEGFR1 e VEGFR2 e la frazione costante (Fc) dell'IgG1 umana
Dimensioni molecolari	149 KDa	~ 50 KDa	48,39 KDa	115 KDa
Glicosilazione	Assente	-	Presente	-
Target molecolare	VEGF-A165b	VEGF-A165b	VEGF-A165b	VEGF-A; VEGF-B; PlGF
Dose inibitoria (IC ₅₀) del VEGF-A165	0,21 nM	4,08 nM (200 volte > ranibizumab e bevacizumab)	0,24 nM	-
Emivita media di eliminazione (dal vitreo)	6,7 giorni *	10 ± 4 giorni	~ 9 giorni	-
Emivita sistemica di eliminazione	20 giorni	-	2 ore	5-6 giorni
Titolare AIC	Roche	Pfizer	Novartis	Bayer
Autorizzazione centralizzata EMA	12 gennaio 2005 (per uso antineoplastico, ma non per uso intravitreale)	31 gennaio 2006	22 gennaio 2007	22 novembre 2012

Tabella sui Farmaci intravitreali nelle malattie retiniche: proprietà farmacologiche e aderenza alla terapia- Documento SIF.

Link: http://www.sefap.it/web/upload/sif_position_paper_farmaci_intravitreali_gen15.pdf

Secondo quanto stabilito dalla Farmacopea Ufficiale Italiana, il frazionamento sterile dei farmaci a somministrazione intravitreale è un'operazione assimilabile all'allestimento di preparati magistrali e deve essere pertanto effettuata su prescrizione medica, per il singolo paziente, sotto la responsabilità del farmacista, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali (N.B.P.).

Le operazioni di preparazione e di distribuzione delle siringhe monodose di bevacizumab devono avvenire presso il laboratorio di allestimento delle terapie oncologiche, in Farmacia Ospedaliera, inteso come un ambiente centralizzato, appositamente dedicato e dotato di locali e attrezzature idonee, zona filtro e locale di preparazione in depressione, cappa a flusso laminare di classe A verticale (cabina biologica di sicurezza) o isolatori, in accordo con il D.Lgs 81/2008 e s.m.i, la Farmacopea Ufficiale XII ed.

Il frazionamento di bevacizumab intravitreale deve essere eseguito con tecnica aseptica, con doppio operatore, da parte di personale con la qualifica e la competenza necessaria, sotto la supervisione del farmacista, responsabile della qualità e della sicurezza di ciascuna preparazione.

Il farmacista conferma la prescrizione medica e genera la lista quali-quantitativa dei prodotti farmaceutici da utilizzare. In caso di frazionamento per centri oculistici situati in struttura diversa da quella della farmacia che allestisce, devono essere declinate, in apposita convenzione tra le parti, le responsabilità dell'allestimento galenico e della prescrizione medica.

Per approfondire le modalità di allestimento degli intravitreali, si rimanda alle procedure SIFO già pubblicate sul sito, ad esempio la procedura di allestimento del farmaco bevacizumab e il cui link viene, per comodità, inserito nella bibliografia.

Si riportano di seguito i punti chiave da tener conto, in generale, nella manipolazione degli intravitreali:

- è di fondamentale importanza effettuare i mediafill test di tutto il personale che manipola queste sostanze e la convalida del processo.
- Bisogna effettuare sempre il campionamento delle buste sterili in cui si confezionano le siringhe ed è importante capire il volume di riempimento preciso dell'ago che si sta utilizzando.
- La convalida di processo si fa ogni 6 mesi, poi si deve fare un controllo ad ogni fine preparazione di un campione che preso, per ogni lotto che si produce.
- Importante: le siringhe devono essere prive di silicone!

Bibliografia

- Farmaci intravitreali nelle malattie retiniche: proprietà farmacologiche e aderenza alla terapia.
- Procedura per il frazionamento e per il trasporto in sicurezza del medicinale bevacizumab a somministrazione intravitreale per il trattamento della DMLE e dell'edema maculare diabetico (Legge 648/96). Documento Emilia Romagna, link: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi m_oG85Nb-AhUIcfEDHXHjB2cQFnoECAsQAQ&url=https%3A%2F%2Fsalute.regione.emilia-romagna.it%2Fssr%2Fstrumenti-e-informazioni%2Fptr%2Fin-evidenza%2Fdocumenti-sull2019utilizzo-intravitreale-del-bevacizumab%2FDeliberaAvastin581_2019.pdf%2F%40%40download%2Ffile%2FDelibera%2520Avastin%2520581_2019.pdf&usg=AOvVaw05Dfc9BhLmMiREPEVj52r7
- https://www.sifoweb.it/images/pdf/chi_siamo/certificazioni_sifo/definizione_standard/Linea_Guida_SIFO_Bevacizumab_rev_001.pdf

3.12 Colliri

I colliri sono preparazioni ad uso topico congiuntivale, ossia destinate ad essere applicate sulla mucosa congiuntivale dell'occhio. I colliri sono generalmente liquidi (soluzioni acquose, oleose o sospensioni), ma possono anche essere solidi (pomate, unguenti, polveri).

Come requisiti essenziali i colliri richiedono:

1. un pH tollerabile (generalmente compreso tra 6.4 e 7.8);
2. sterilità ed assenza di particelle estranee;
3. pressione osmotica isotonica con le lacrime o ipertonica (cioè con pressione osmotica corrispondente a quella prodotta da soluzioni di NaCl dallo 0,6 al 2,7%). Va ricordato però che le osmolarità molto basse (<150 mosm/l) possono dimostrarsi irritative per l'epitelio corneale.

Per quanto riguarda l'assorbimento, in caso di utilizzo di antisettici, questi devono svolgere esclusivamente azione superficiale.

Gli eccipienti dei colliri servono per:

- regolare tonicità o viscosità della preparazione
- aggiustare o stabilizzare il pH
- aumentare la solubilità del p.a.
- stabilizzare la preparazione

Come eccipienti per colliri, si possono impiegare la vaselina e l'olio d'oliva, addizionati con lanolina per incorporarvi un pò d'acqua; si possono anche utilizzare polietilenglicoli o emulsioni A/O o O/A. Per gli emulsionanti, i non ionici presentano una migliore tollerabilità.

I vantaggi dei colliri sono la semplicità di preparazione, l'elevata compliance in seguito alla possibilità di automedicazione e il fatto che il p.a. sia in formulazione disponibile per l'assorbimento.

Poiché uno dei requisiti essenziali dei colliri è la sterilità, la preparazione deve seguire necessariamente la tecnica asettica. Qualora il p.a. del collirio sia una sostanza citotossica (antiblastico, immunosoppressore o antivirale) la preparazione seguirà le regole dell'allestimento in cabina di sicurezza.

Per quanto riguarda il processo di filtrazione, esistono differenti tipi di filtro a seconda che si tratti di composto oleoso o acquoso in base al tipo di veicolo utilizzato.

Esempio di istruzione operativa di un collirio

GENTAMICINA

COLLIRIO 15 MG/ML

Indicazione d'uso

Non riportata.

Lotto standard

ml 12

Questa preparazione è composta da 2 sostanze:

Gentamicina 80 mg/2 ml ml 4

Gentamicina 0,3% collirio ml 8

Modus operandi

Prelevare con siringa 4 ml di gentamicina fiale e 8 ml di gentamicina 0,3% collirio; trasferire la soluzione in un flacone contagocce sterile tramite filtrazione. Chiudere il flacone ed agitare.

Confezionamento primario

Flacone per colliri in LPDE con contagocce sterile.

Validità della preparazione

In confezione integra ha validità 1 mese dalla data di preparazione, dopo l'apertura il prodotto deve essere consumato entro 14 giorni.

Condizioni di conservazione

In frigorifero.

Avvertenze per l'uso

Nessuna.

Controlli di qualità da eseguire

Verifica della correttezza delle procedure eseguite - Verifica aspetto, assenza di particelle visibili a occhio nudo, confezionamento, etichetta - Convalida annuale allestimento con tecnica in asepsi.

Bibliografia di riferimento

Micromedex.

Bibliografia:

Codice di galenica SIFO – Il pensiero Scientifico Editore – 2010

3.13 Antivirali

Per la preparazione di preparati sterili a base di antivirali, che sono da considerare farmaci citotossici, sono da seguire le regole per la preparazione dei farmaci nelle cabine di sicurezza biologiche di classe II a flusso laminare verticale, al fine di garantire sia la sterilità del preparato stesso sia la sicurezza dell'operatore.

E' consigliabile utilizzare le migliori tipologie di dispositivi - sistemi chiusi - che hanno avuto le migliori certificazioni.

Esempio di modalità di preparazione di un antivirale

Preparazione del concentrato ricostituito di Citovirax (Ganciclovir)

Per la ricostituzione di Citovirax liofilizzato deve essere utilizzata una tecnica asettica.

1. Rimuovere la capsula di chiusura flip-off esponendo la parte centrale del tappo in gomma. Prelevare 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili con una siringa e, successivamente, iniettarli lentamente nel flaconcino inserendo l'ago attraverso il centro del tappo in gomma e orientandolo verso la parete del flaconcino. Non utilizzare acqua batteriostatica per preparazioni iniettabili contenente parabeni (paraidrossi-benzoati) poiché questi sono incompatibili con Citovirax.
2. Agitare delicatamente il flaconcino per assicurarsi la completa dissoluzione del medicinale.
3. Ruotare/agitare delicatamente il flaconcino per qualche minuto allo scopo di ottenere una soluzione ricostituita limpida.
4. Ispezionare attentamente la soluzione ricostituita per assicurarsi che il medicinale sia completamente disciolto e praticamente privo di particelle visibili prima della diluizione con un solvente compatibile. Il colore delle soluzioni ricostituite di Citovirax varia da incolore a giallo chiaro.

Preparazione della soluzione per infusione diluita finale

Prelevare dal flaconcino il volume di concentrato necessario in base al peso del paziente utilizzando una siringa e diluirlo ulteriormente in un'idonea soluzione per infusione. Aggiungere un volume di 100 ml di diluente alla soluzione ricostituita. Si raccomanda di evitare concentrazioni maggiori di 10 mg/ml per la somministrazione tramite infusione. Le soluzioni di cloruro di sodio, destrosio al 5%, Ringer o Ringer lattato sono considerate chimicamente o fisicamente compatibili con Citovirax.

Citovirax non deve essere miscelato con altri prodotti endovenosi.

La soluzione diluita deve essere successivamente somministrata per via endovenosa nell'arco di 1 ora.

Non somministrare mediante iniezione intramuscolare o sottocutanea poiché potrebbe causare severa irritazione tissutale a causa del pH elevato (~11) della soluzione di ganciclovir.

Si deve usare cautela nella manipolazione di Citovirax. Poiché Citovirax è ritenuto potenzialmente teratogeno e cancerogeno per l'uomo, si deve esercitare cautela durante la manipolazione. Evitare l'inalazione o il contatto diretto della polvere contenuta nel flaconcino, o il contatto diretto della soluzione ricostituita, con la pelle o con le mucose. Le soluzioni di Citovirax sono alcaline (pH ~11). In caso di contatto, lavare abbondantemente con acqua e sapone e sciacquare gli occhi con acqua corrente.

Smaltimento

Unicamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Bibliografia:

Codice di galenica SIFO – Il pensiero Scientifico Editore – 2010
Banca dati AIFA per RCP farmaci

3.14 Terapie enzimatiche

Le terapie enzimatiche sostitutive (ERT: Enzyme replacement therapy) rappresentano un approccio innovativo per poter infondere enzimi per via endovenosa in caso di patologie da carenza degli enzimi stessi.

Esempio di modalità di preparazione di ERT

Myozyme deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili e successivamente diluito con una soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9%) di sodio cloruro e infine somministrato con infusione endovenosa. Procedere alla ricostituzione e alla diluizione nel rispetto delle regole di buona prassi, in particolare relativamente all'asepsi. Per via della natura proteica del prodotto potranno formarsi particelle nella soluzione ricostituita e nelle sacche destinate all'infusione. Pertanto, nella somministrazione utilizzare un filtro in linea a basso legame proteico di 0,2 micron. Si è dimostrato che l'uso di un filtro in linea di 0,2 micron rimuove le particelle visibili e non porta a perdita apparente di proteine o di attività. Determinare il numero di flaconcini da ricostituire in base al regime posologico per il paziente (mg/kg) e prelevare il numero necessario di flaconcini dal frigorifero per farli pervenire a temperatura ambiente (circa 30 minuti). Ciascun flaconcino è esclusivamente monouso.

Attenersi ad una tecnica asettica

Ricostituzione di Myozyme (alglucosidasi alfa)

Ricostituire ciascun flaconcino di Myozyme da 50 mg con 10,3 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili lentamente e goccia a goccia lungo la parete del flaconcino, e non direttamente sul medicinale solido liofilizzato. A questo punto inclinare e ruotare delicatamente ciascun flaconcino, senza capovolgerlo, ruotarlo velocemente o agitarlo. Il volume ricostituito è pari a 10,5 mL contenenti 5 mg/mL ed ha l'aspetto di una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido, che può contenere particelle sotto forma di sottili filamenti bianchi o fibre traslucide. Ispezionare immediatamente i flaconcini ricostituiti se si nota materiale particellare e scolorimento. Se l'ispezione rivela particelle estranee diverse da quanto descritto sopra, oppure se la soluzione è scolorita, non utilizzare il prodotto. Il pH della soluzione ricostituita è pari a circa 6,2. Dopo la ricostituzione si consiglia di diluire tempestivamente i flaconcini.

Diluizione

Se il medicinale è ricostituito in base alla procedura sopra descritta, ciascun flaconcino conterrà 5 mg di alglucosidasi alfa per ogni mL. Il volume ricostituito consente l'accurata aspirazione di 10,0 mL (pari a 50 mg) da ciascun flaconcino. In seguito, diluire ulteriormente

il volume aspirato come segue: aspirare lentamente la soluzione ricostituita da ogni flaconcino, fino ad ottenere un volume pari alla dose per il paziente. La concentrazione finale di alglucosidasi consigliata all'interno delle sacche per infusione va da 0,5 mg/mL a 4 mg/mL. Eliminare l'aria all'interno delle sacche e inoltre asportare un volume equivalente di soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9%) di sodio cloruro da sostituire con Myozyme ricostituito. Iniettare lentamente il Myozyme ricostituito direttamente nella soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9%) di sodio cloruro. Capovolgere e frizionare delicatamente la sacca di infusione per miscelare la soluzione diluita. Non agitare né scuotere in maniera eccessiva la sacca di infusione. Somministrare non appena possibile la soluzione finale per infusione endovenosa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Bibliografia:

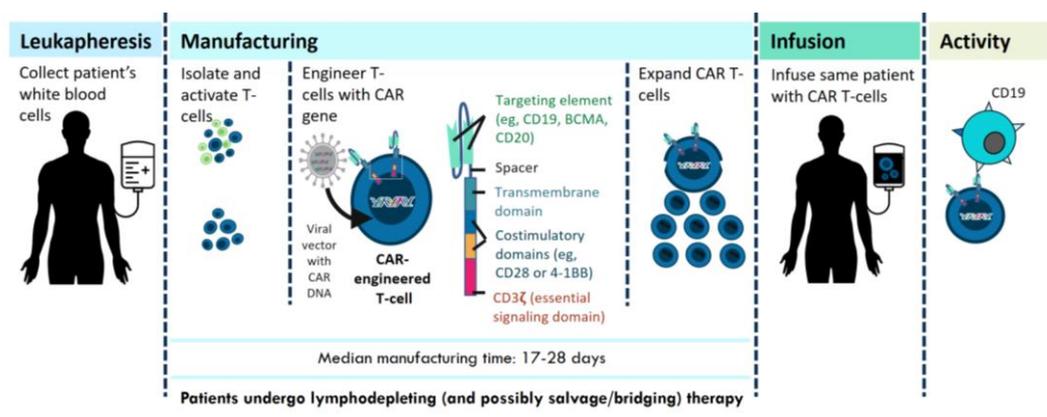
Banca dati AIFA per RCP farmaci

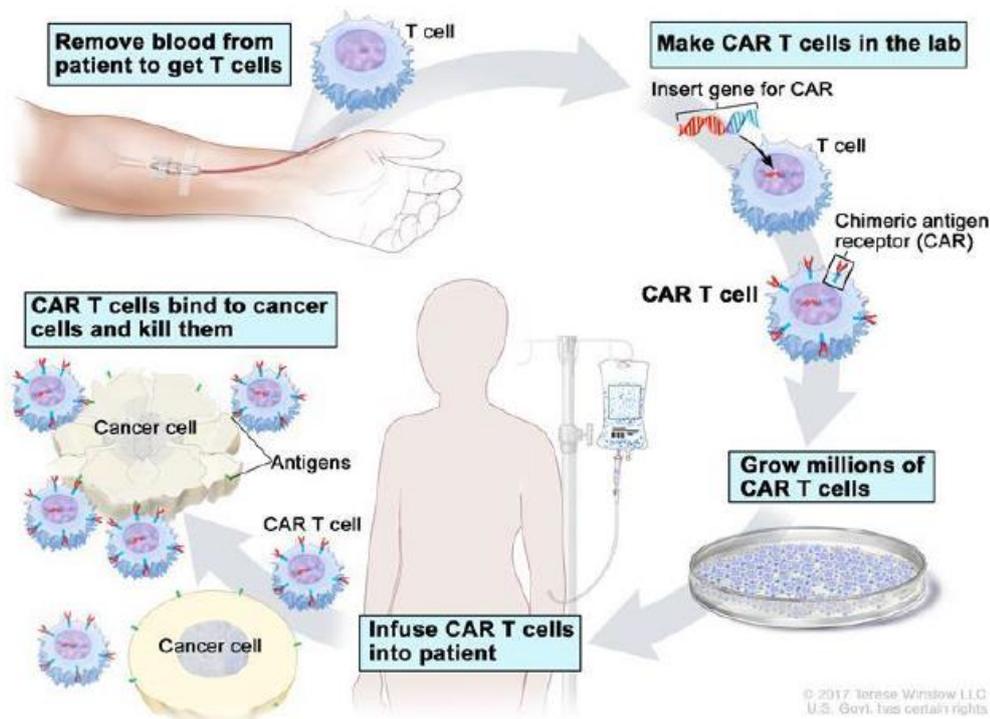
3.15 Terapie innovative (CAR-T)

Le **Chimeric Antigen Receptor (CAR) modified T Cells**, ovvero le CAR-T, sono proteine di fusione contenenti un antigene sulla superficie e il dominio della cellula T.

Nelle immagini sotto riportate è illustrato il processo di ottenimento e infine di attività in vivo delle CAR-T:

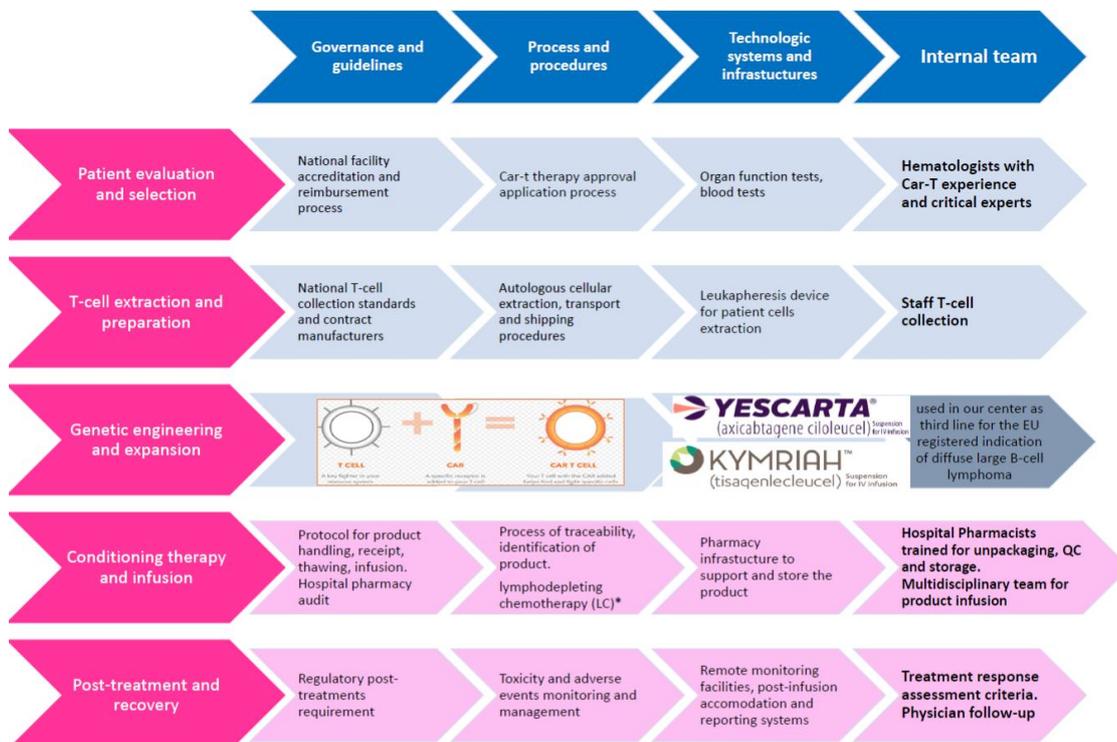
- Leucaferesi
- Ingegnerizzazione ed espansione della coltura cellulare in laboratorio
- Infusione
- Attività antitumorale delle CAR-T





La gestione delle CAR-T richiede un insieme di processi e procedure complesse le quali coinvolgono più figure professionali all'interno delle strutture ospedaliere specializzate.

Esempio di gestione delle CAR-T presso il centro IRCCS Istituto Nazionale Tumori nel 2019



* The LC protocols foresee the administration of cyclophosphamide and fludarabine on the 5th, 4th and 3rd day before the CAR-T infusion, and are defined on the base of the summary-of-product-characteristics. The medications are provided locally and refunded by national health system.

Esempio di modalità operativa per una determinata tipologia di CAR-T



➤ linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario o recidivante (DLBCL) e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL), dopo due o più linee di terapia sistemica.

- trattamento immunoterapico a base di cellule T autologhe geneticamente modificate in modo da riconoscere l'antigene CD19.
- Per preparare YESCARTA, le cellule T del paziente vengono prelevate e modificate geneticamente ex vivo mediante trasduzione retrovirale in modo che esprimano un recettore chimerico per l'antigene, detto CAR (chimeric antigen receptor), contenente un frammento variabile a catena singola dell'anticorpo anti-CD19 (single chain variable fragment, scFv) di origine murina, legato ai domini costimolatori derivati dalle molecole CD28 e CD3-zeta. Le **cellule T CAR-positivo anti-CD19** vive vengono moltiplicate e reinfuse nel paziente, dove saranno in grado di riconoscere ed eliminare le cellule che esprimono l'antigene CD19.

Bibliografia:

Multidisciplinary CAR-T Team – EAHP Good Clinical Practice 2019- Galassi M., Della Costanza C., Ladisa V.

Majors EHA 2018 Abstr PS1156 Lim. Cell. 2017; 168:724

Banca dati AIFA per RCP farmaci

3.16 Microorganismi geneticamente modificati (MOGM)

Per MOGM si intende “un microrganismo il cui materiale genetico è stato modificato in un modo che non avviene in natura per incrocio e/o ricombinazione naturale” La modificazione genetica avviene almeno mediante l'impiego di:

- 1) tecniche di ricombinazione di acido nucleico che comportano la formazione di nuove combinazioni di materiale genetico mediante inserimento di molecole di acido nucleico prodotte con qualsiasi mezzo al di fuori dell'organismo (DNA+virus, plasmide, vettore) e il loro inserimento in un organismo ospite, nel quale non si presentano in natura, ma nel quale sono in grado di moltiplicarsi in maniera continuativa;
- 2) microinoculazione e macroinoculazione, microincapsulazione;
- 3) tecniche di fusione cellulare o di ibridazione che producono cellule vive con nuove combinazioni di materiale genetico mediante fusione di cellule con metodi non presenti in natura.

Con il **Decreto Legislativo 12 aprile 2001, n. 206**, viene data attuazione in Italia alla Direttiva 98/81/CE, che modifica la precedente Direttiva 90/219/CE sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati (MOGM). Il Decreto attualmente in vigore stabilisce le misure per l'impiego confinato dei MOGM, volte a tutelare la salute dell'uomo e dell'ambiente:

- armonizzare la Direttiva sull'uso confinato dei MOGM con la Direttiva riguardante la protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti dall'esposizione ad agenti biologici (2000/54/CE);

- classificare gli impieghi confinati dei MOGM in base ai rischi che comportano per la salute umana e per l'ambiente
- sviluppare procedure amministrative e obblighi di notifica in relazione ai rischi degli impieghi confinati;
- adeguare le parti tecniche al progresso scientifico;
- aumentare la trasparenza e la fiducia del pubblico;
- chiarire ed estendere il campo di applicazione della Direttiva;
- adottare e applicare misure appropriate per la gestione dei rifiuti derivanti dagli impieghi confinati dei MOGM

La **Direttiva 2009/41/CE stabilisce i livelli di contenimento dei MOGM:**

Livello 1 – laboratorio di base, indicato quando si compiono operazioni che presentano rischi nulli o trascurabili, ovvero operazioni per le quali un livello 1 di contenimento è adeguato a proteggere la salute umana e l'ambiente. In genere destinato ad insegnamento di base o di ricerca. Nel laboratorio devono essere applicate le misure minime di contenimento e di protezione. La stanza dove si svolgono le operazioni deve essere separata dall'esterno tramite una porta che deve rimanere chiusa durante le attività di lavoro. In genere non è necessaria la presenza di particolari attrezzature.

Livello 2 – laboratorio di base indicato quando si compiono operazioni a basso rischio, ovvero operazioni per le quali un livello 2 di contenimento è adeguato a proteggere la salute umana e l'ambiente. In genere destinato a diagnostica di base o ricerca. Nel laboratorio devono essere applicate le misure minime di contenimento e di protezione, deve essere esposto un segnale di rischio biologico sulla porta del laboratorio e gli operatori devono essere forniti di dispositivi di protezione individuale. Prevede la presenza di una cappa di sicurezza biologica di classe I o II per proteggere il lavoratore da eventuale formazione di aerosol. Deve essere presente un'autoclave nell'edificio al fine di poter inattivare i rifiuti prima dello smaltimento.

Livello 3 – laboratorio di contenimento indicato quando si compiono operazioni che presentano un rischio moderato, ovvero operazioni per le quali un livello 3 di contenimento è adeguato a proteggere la salute umana e l'ambiente. Destinato a diagnostica specialistica o ricerca. Devono essere applicate le misure di contenimento e di protezione previste dall'Allegato IV del D. Lgs 206/01, gli operatori devono essere forniti di dispositivi di protezione individuale, l'accesso deve essere controllato, il laboratorio deve essere in depressione. È necessaria la presenza di una cappa di sicurezza biologica di classe II il cui utilizzo è necessario in tutte le operazioni effettuate.

Livello 4 – laboratorio di contenimento indicato quando si compiono operazioni che presentano un rischio alto, ovvero operazioni per le quali un livello 4 di contenimento è adeguato a proteggere la salute umana e l'ambiente. Destinato a diagnostica specialistica o ricerca con materiali infetti e/o microrganismi con un rischio potenziale o accertato elevato per l'operatore e la comunità. Devono essere applicate le misure di contenimento e di protezione previste dall'Allegato IV del D. Lgs 206/01, gli operatori devono essere forniti di dispositivi di protezione individuale, l'accesso deve essere controllato, il laboratorio deve essere in depressione. È necessaria la presenza di una cappa di sicurezza biologica di classe III il cui utilizzo è necessario in tutte le operazioni effettuate. La progettazione e l'operatività di una simile struttura prevede delle conoscenze ed esperienze gestionali comprovate.

Un'attenzione particolare va posta in caso di **allestimento di farmaci geneticamente modificati**, ad esempio il farmaco **Onasemnogene abeparvovec**, ossia un medicinale per terapia genica che esprime

la proteina umana di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN) ed utilizzato per il trattamento della SMA.

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati. Devono essere seguite le precauzioni appropriate per la manipolazione, lo smaltimento o l'esposizione accidentale a *onasemnogene abeparvovec*:

- la siringa di *onasemnogene abeparvovec* deve essere manipolata asetticamente in condizioni sterili;
- durante la manipolazione o la somministrazione di *onasemnogene abeparvovec* si devono indossare dispositivi di protezione individuale (inclusi guanti, occhiali di sicurezza, camice da laboratorio con maniche). Il personale con tagli o graffi alla cute non deve lavorare con *onasemnogene abeparvovec*;
- pulire tutti gli sversamenti di *onasemnogene abeparvovec* con garza assorbente e disinfettare l'area con una soluzione a base di candeggina, seguita da salviette imbevute d'alcol. Tutti i materiali utilizzati per ripulire devono essere riposti in doppia busta e smaltiti in conformità con le linee guida locali per la gestione dei rifiuti biologici;
- il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione dei rifiuti biologici;
- tutti i materiali entrati potenzialmente a contatto con *onasemnogene abeparvovec* (ad esempio, flaconcino, tutti i materiali utilizzati per l'iniezione, inclusi telini sterili e aghi) devono essere smaltiti in conformità con le linee guida per la gestione dei rifiuti biologici;
- evitare l'esposizione accidentale a *onasemnogene abeparvovec*. In caso di esposizione cutanea, l'area interessata deve essere pulita accuratamente con acqua e sapone per almeno 15 minuti. In caso di esposizione oculare, l'area interessata deve essere sciacquata accuratamente con acqua per almeno 15 minuti.
- L'ambiente in cui è stato manipolato il farmaco deve essere decontaminato
- Va autoclavato tutto il materiale utilizzato dopo aver preparato la siringa e bisogna decontaminare l'ambiente.

Bibliografia:

“MOGM e sicurezza in laboratorio” Progetto CCM Promozione della sicurezza nei laboratori che fanno uso di Microorganismi geneticamente modificati - Referenti Scientifici: Elena Sturchio (INAIL DIPIA Ex ISPESL), Grazia Ballacci (Ministero della Salute) – INAIL Dipartimento Installazioni di Produzione e Insediamenti Antropici Ex ISPESL

3.17 Nutrizione Parenterale Totale

La Nutrizione Parenterale Totale (NPT) consiste nell'introduzione direttamente nel torrente circolatorio di substrati nutrizionali in forma esclusivamente sterile. Gli alimenti e/o substrati, non passando attraverso il canale gastroenterico, devono essere necessariamente allo stato elementare o semi-elementare, perché non possono essere "digeriti", cioè sottoposti al complesso sistema enzimatico gastro-enterico. Benché la nutrizione parenterale possa essere somministrata anche mediante accessi venosi periferici, la somministrazione efficace e sicura di una NP richiede frequentemente l'utilizzo di un accesso venoso centrale, in quanto permette di somministrare nutrienti a concentrazioni più elevate (**ossia ad alta osmolarità**), volumi di liquidi inferiori rispetto a quanto sarebbe possibile attraverso un vaso periferico, assicurando una maggiore stabilità dell'accesso.

L'infusione periferica, infatti, comporta necessariamente il contenimento della osmolarità della soluzione, con conseguente limitazione degli apporti energetici ed elettrolitici al paziente.

In pediatria il cut-off (limite da non superare) dell'osmolarità è 760mOsm/l per l'infusione periferica, nell'adulto è 840mOsm/l. Non si deve mai avere un'osmolarità di 300mOsm/l perché si andrebbe incontro ad emolisi.

La NPT dovrebbe essere presa in considerazione quando la via nutrizionale enterale non è assolutamente "percorribile": quando esistono controindicazioni assolute alla Nutrizione Enterale (NE) o quando non ci sono le condizioni per assicurare una via di accesso sicuro all'apparato gastroenterico. Nei pazienti sottoposti alla NPT deve essere periodicamente verificato l'eventuale recupero della funzionalità intestinale per poter ripristinare laddove possibile una nutrizione più naturale.

La NPT pediatrica e la NPT destinata ai pazienti adulti si differenziano in quanto hanno due scopi diversi; infatti nell'adulto serve per il mantenimento dell'integrità anatomico- funzionale della mucosa intestinale, mentre in pediatria ha soprattutto una funzione di accrescimento con necessità di integrazione di fattori nutritivi che cambiano nel tempo.

In pediatria ci sono 4 possibili finalità di nutrizione parenterale:

1. Nutrimento in bambino in assenza di condizione patologica (es. neonato nato sottopeso che non riesce a nutrirsi solo con il latte materno): alla nascita si inserisce un catetere venoso centrale a partire dal cordone ombelicale e le kcal sono calcolate in base ai lipidi e al glucosio;
2. Nutrimento in bambino con condizione patologica transitoria: (es. neonato/bambino che necessita di un intervento chirurgico e che viene ricoverato in rianimazione);
3. Nutrimento in bambino con malattia metabolica (es. sindrome dell'intestino corto con deficit dell'assorbimento): assunzione cronica di NPT che seguirà i fabbisogni nutrizionali dell'età del bambino;
4. Nutrimento in bambino con patologia (es. in corso di chemioterapia): si usano miscele amminoacidiche selettive quando non si vuole sovraccaricare il fegato, essenziali quando non si vogliono sovraccaricare i reni.

Le soluzioni auxologiche (es. aminoacidi) sono destinate alla crescita.

Uno stretto e continuo monitoraggio del paziente e l'aderenza ai protocolli di gestione permettono di prevenire o minimizzare le complicanze metaboliche, disnutrizionali, meccaniche ed infettive.

Un opportuno protocollo di gestione della NPT deve prevedere:

- Rilevazione del peso corporeo, altezza, Body Mass Index (BMI);
- comuni parametri di laboratorio (azotemia, azoturia, glicemia);
- valutazione del fabbisogno energetico basale;

La valutazione nutrizionale eseguita prima dell'inizio della terapia nutrizionale, così come il calcolo dei fabbisogni, devono essere periodicamente ripetuti ad intervalli più ravvicinati se il paziente è metabolicamente instabile, più distanziati quando il paziente è in una situazione clinica stabile, anche per poter valutare l'efficacia della terapia nutrizionale. Lo screening nutrizionale va eseguito da parte del personale sanitario del reparto di degenza entro le 48h dall'accettazione e ripetuto ogni 7 giorni, anche in pazienti che non presentano, al loro ingresso in ospedale, rischio di malnutrizione.

La Stesura di un piano nutrizionale viene effettuata su apposito modulo in cartella in base al fabbisogno calorico glucidico e lipidico, al bilancio azotato e al fabbisogno proteico nonché in base allo stato clinico ed eventuali patologie d'organo del paziente.

Il farmacista predispone su supporto informatico o su materiale cartaceo per ogni Mps/NP il foglio di lavorazione riportante le quantità dei singoli componenti necessari per l'allestimento e la sequenza di miscelazione. Successivamente, predispone l'etichetta che deve riportare i seguenti dati:

- denominazione e recapito telefonico della Farmacia;
- U.O. richiedente e medico prescrittore;
- dati identificativi paziente;
- composizione quali-quantitativa del Mps/NP standardizzata in base ad una procedura elaborata a livello locale, volume totale, osmolarità,;
- via e modalità di somministrazione;
- data di preparazione;
- data di somministrazione;
- data di scadenza e indicazione che consente di risalire a tutta la documentazione (lotti dei prodotti di partenza inclusi);
- avvertenze relative al corretto uso e conservazione;

Il farmacista dopo aver verificato la corrispondenza tra quanto previsto dalla prescrizione e quanto riportato sul foglio di lavorazione e sull'etichetta, consegna il foglio di lavorazione al personale addetto all'allestimento.

Ai fini di un idoneo monitoraggio dei parametri fisici e biochimici nutrizionali viene periodicamente valutato il bilancio idrico del paziente, intolleranze nutrizionali e la funzionalità epatica e renale.

3.17.1 Composizione delle sacche per NPT

La sacca per NPT può essere binaria se contiene glucosio e aminoacidi o ternaria se contiene anche miscele lipidiche.

Non si usano sacche in PVC in quanto rilasciano ftalati, ma solo in EVA (etil-vinil acetato).

I componenti delle miscele nutrizionali, comunemente definiti "substrati", possono essere distinti in:

- macroelementi (acqua, glucidi, aminoacidi e lipidi);
- microelementi (elettroliti, vitamine, farmaci);

- oligoelementi (elementi introdotti in tracce);

L'acqua rappresenta quantitativamente il componente predominante dell'organismo umano. Circa il 60% del peso di un individuo adulto è costituito da acqua. La percentuale di acqua aumenta nell'infanzia (alla nascita è circa il 77% del peso corporeo), e diminuisce progressivamente con l'età e/o con l'aumentare dei depositi adiposi. L'acqua introdotta con gli alimenti (500-700 ml) e con le bevande (800- 1500 ml) viene assorbita nell'intestino. A questa quota bisogna aggiungere anche l'acqua metabolica (circa 350 ml/die) prodotta dalla respirazione cellulare, considerando che l'ossidazione di 1 g di proteina produce 0,39 g di acqua, quella di 1 g di amido 0,56 g di acqua e quella di 1 g di grasso 1,07 g di acqua. Il metabolismo dei carboidrati contribuisce maggiormente alla produzione di acqua metabolica, costituendo questi la fonte energetica principale della nostra alimentazione. Il fabbisogno di acqua può variare molto da individuo a individuo. La composizione della dieta, il clima e l'attività fisica possono incidere sul fabbisogno di acqua richiesto per ogni individuo. Si stima che in condizioni fisiologiche, il turnover giornaliero di acqua corrisponda al 15% del peso corporeo nei primi mesi di vita e al 6-10% del peso corporeo nell'adulto. Il bambino, in particolare, è a rischio di carenza di acqua, per diverse motivazioni: della maggiore quantità di acqua corporea per unità di peso, del turnover più veloce dell'acqua corporea, e della ridotta capacità dei reni di eliminare il carico di soluti derivante dalle proteine.

Si raccomanda, pertanto, un apporto di 1,5 ml/kcal di energia spesa, che oltretutto corrisponde al rapporto acqua/energia del latte materno e delle formule pediatriche. Il calcolo esatto dei liquidi da somministrare deve tenere conto, oltre che del peso del paziente, anche delle perdite urinarie ed extraurinarie (vomito, diarrea, drenaggi, fistole, sudorazione, febbre). L'acqua è comunque il componente essenziale per veicolare i nutrienti nella NP.

Gli aminoacidi rappresentano l'apporto plastico e si distinguono in:

- ramificati;
- essenziali;
- selettivi;

Le emulsioni aminoacidiche a

-essenziali in tutte le situazioni (isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina);

- necessarie per l'ottimale utilizzo delle miscele aminoacidiche e utilizzate come detossificante (cisteina)

-essenziali per il feto e necessari per il mantenimento dei livelli plasmatici di cistina nell'adulto (cisteina)

-necessarie per i neonati (glicina);

-essenziali in pediatria e per gli uremici e necessari per prevenire i disordini epatici (istidina)

-essenziali per i neonati (tirosina);

-necessari per l'ottimale utilizzo delle miscele aminoacidiche (alanina, acido glutammico, prolina)

-sono sorgenti di azoto non specifiche (acido aspartico, serina);

-sono prodotte in vivo e non sono indispensabili nella nutrizione endovenosa (glutammina, asparaginina)

Sono delle emulsioni lipidiche in quanto addizionate di lecitina e glicerolo che gli permettono di

essere miscibili con una soluzione idrofila.

Il fabbisogno proteico è minore per via parenterale, poiché bypassa l'intestino, e varia con l'età.

Il rapporto azoto (N)/kcal non proteiche considerato ottimale è di 1 g di N ogni 120-150 kcal, intendendo, cioè, che servono 120-150 kcal non proteiche per l'incorporazione di 1 g di N nei pazienti con normale funzionalità renale.

Gli aminoacidi in pediatria hanno un valore plastico, mentre nell'adulto sono una fonte calorica.

I Glucidi

Le soluzioni di glucosio, che rappresentano la principale fonte calorica, soddisfano le esigenze di apporto glucidico in NP e normalmente non sono necessari altri zuccheri o alcoli.

Nella scelta di soluzioni commerciali di glucosio occorre verificare la rispondenza ai requisiti previsti dalla F.U., ed in particolare:

- il valore del pH, che deve essere compreso tra 3,5-6,5;
- il contenuto in prodotti di degradazione del glucosio, in particolare di 5-idrossimetilfurfurolo, causato da elevate temperature di sterilizzazione (indice di cattiva tecnologia);
- la concentrazione di glucosio massima consentita per l'utilizzo tramite accesso venoso periferico è del 10%;
- la concentrazione ottimale di glucosio deve essere raggiunta progressivamente nell'arco di pochi giorni;

I Lipidi

Le emulsioni lipidiche in commercio sono una dispersione olio in acqua e presentano un contenuto del 10-20-30% di lipidi sul volume totale. Le emulsioni lipidiche disponibili derivano dall'olio di soia (es. INTRALIPID®), di soia e di semi di girasole (es. LIPOSYN®) o di soia e olio d'oliva (es. CLINOLEIC®), e sono costituite prevalentemente da trigliceridi a lunga catena e da fosfolipidi del tuorlo d'uovo come emulsionanti. (quelle con l'olio d'oliva sono più ipertrigliceridizzanti).

I lipidi non hanno osmolarità se non per il fatto che sono emulsionati con il glicerolo che ne determina un'osmolarità media di 300mOsm/l.

Le emulsioni lipidiche presenti in commercio possono essere al: 10%, 20% e al 30%. I preparati commerciali presentano goccioline oleose con diametro medio di 0,2-0,4 micron, stesse dimensioni dei chilomicroni plasmatici; pertanto le emulsioni con diametro di 0,2 micron possono essere somministrate per endovena.

Le emulsioni al 20% sono meglio tollerate di quelle al 10%. Il motivo risiede nella minor componente fosfolipidica a parità di contenuto in trigliceridi; l'eccesso di fosfolipidi porta, infatti, alla formazione di liposomi che, accumulando colesterolo libero, albumina e apoproteine, formano la Lipoproteina X in grado di interferire con l'azione della lipoprotein-lipasi per competizione con trigliceridi e LDL. L'accrescimento tramite aggregazione tra due o più micro goccioline, per formarne altre più grandi, è favorito dalla presenza di elettroliti (cationi bi-trivalenti) che avvicinano le sfere oleose, cariche negativamente, attraendole e avvicinandole con le due o più cariche positive degli ioni (Calcio, Magnesio).

Il fenomeno del "creaming" si verifica dall'unione successiva in agglomerati più grossi, ancora ridispersibili per agitazione, ma inizio di definitiva separazione tra olio e acqua. La stabilità della

emulsione, oltre alla tipologia e la quantità degli ioni presenti, dipende da diversi fattori:

- il pH;
- la temperatura;
- da caratteristiche intrinseche come il diametro delle goccioline lipidiche, la differenza di densità del mezzo acquoso, il tempo di stazionamento senza agitazione;

Vi sono diverse miscele lipidiche:

1. -Emulsioni con trigliceridi a catena lunga (LCT);
2. Emulsioni con trigliceridi a catena lunga (LCT) + trigliceridi a catena media (MCT) + omega

Gli omega-3 stimolano la risposta immunitaria.

La USP (United States Pharmacopoeia) definisce con il termine PFAT-5 ("percentage of fat residing in globules larger than 5 μm (PFAT5) for a given lipid injectable emulsion [is] not to exceed 0.05%.") la percentuale di grasso che risiede in globuli di dimensioni superiori a 5 μm (PFAT5) per una determinata emulsione lipidica iniettabile [non] deve superare lo 0,05%.

Elettroliti

In NP possono essere impiegati quasi tutti i sali minerali inorganici ed organici iniettabili presenti in commercio. Le limitazioni al loro impiego sono legate al fabbisogno ed alla compatibilità con la miscela. È sconsigliabile l'utilizzo di sali di bicarbonato poiché il pH delle miscele nutrizionali varia da neutro ad acido e la aggiunta di sali di bicarbonato darebbe luogo a produzione di CO₂ con effervescenza dal gas liberato. Bisogna valutare attentamente la solubilità dei sali dopo la miscelazione (es.: calcio-fosfato; calcio-solfato). Occorre inoltre ricordare che alcuni sali possono alterare il pH della miscela (es.: i sali di acidi organici danno luogo ad idrolisi alcalina; i sali di basi organiche danno idrolisi acida) e possono produrre sistemi tampone, specie con i fosfati presenti. Vi sono oltretutto alcuni sali che sono parzialmente complessati e pertanto non completamente ionizzati (es. Ca gluconato). I fosfati sono anche commercialmente disponibili in forma organica come glucosio fosfato o fruttosio 1,6-difosfato. Si deve tener conto dell'apporto anche degli elettroliti contenuti nelle soluzioni aminoacidiche e lipidiche, ai fini di un corretto calcolo dei fabbisogni nonché delle terapie contemporanee. Le soluzioni commerciali di aminoacidi possono contenere quote di elettroliti e se presenti bisognerebbe conteggiarli negli apporti totali. Una corretta esecuzione della miscela nutrizionale si ottiene analizzando le soluzioni di partenza, le interazioni tra gli elettroliti ed i nutrienti e la stabilità nel tempo della miscela nutrizionale.

Il potassio non dovrebbe essere mai ad una concentrazione maggiore di 240 mEq nelle 24 ore: al di sopra dei 10000meq/h il paziente andrebbe monitorato con un'elettrocardiogramma.

Bisogna ricordare che l'omeostasi del calcio dipende da quella del fosforo ed il rapporto solitamente è 1:3 di Calcio:Fosforo.

Oligoelementi

Gli oligoelementi o elementi in traccia sono presenti nei tessuti sani di tutti gli esseri viventi, con concentrazione tissutale inferiori a 1mg/Kg di peso corporeo. La loro carenza comporta disordini strutturali e fisiologici e la loro somministrazione previene le anomalie o modificazioni biochimiche riscontrate appunto con la carenza. Gli oligoelementi necessari per la salute sono 15 e sono i seguenti: Ferro, Zinco, Rame, Cromo, Selenio, Iodio, Cobalto, Manganese, Nichel, Molibdeno, Fluoro, Stagno, Silicio, Vanadio ed Arsenico. Si stima che solo i primi 7 sono indispensabili all'uomo. Questi micronutrienti sono coinvolti in molti processi metabolici, in molte attività enzimatiche e in molte

reazioni immunologiche. Questi ioni metallici tendono ad interagire con le vitamine con processi ossido-riduttivi. Si consiglia di infondere oligoelementi e vitamine a giorni alterni oppure infondere per via diversa le vitamine.

Vitamine

Le vitamine sono agenti catalizzatori essenziali per l'utilizzazione dei carboidrati, dei grassi e delle proteine. A livello metabolico fungono da coenzimi o come gruppi prostetici di proteine. Le vitamine sono sostanze particolarmente sensibili alla luce, al calore e all'ossigeno. Se introdotte in una soluzione con diversi componenti, quale potrebbe essere una miscela nutrizionale, le vitamine possono andare incontro a degradazione accelerata.

3.17.2

L'allestimento NPT

Il Farmacista preparatore nelle fasi che contemplano l'allestimento della sacca nutrizionale deve tenere come punto di riferimento i valori dei fabbisogni energetici ed elettrolitici indicati dalle Linee Guida SINPE ed Espen (TABELLA N.1)

Fabbisogni

TABELLA I - EQUAZIONI PER LA STIMA DEL DISPENDIO ENERGETICO

1. FORMULA Harris Benedict (H-B)

stima il Dispendio energetico basale (BEE):

Uomini: $66.5 + [13.75 \times \text{peso att. (kg)}] + [5 \times \text{altezza (cm)}] - [6.75 \times \text{età (anni)}]$
 Donne: $655 + [9.56 \times \text{peso att. (kg)}] + [1.85 \times \text{altezza (cm)}] - [4.67 \times \text{età (anni)}]$
 Bambini: $22.1 + [31.05 \times \text{peso att. (kg)}] + [1.16 \times \text{altezza (cm)}]$

2. FORMULA di H-B fattori di correzione per patologia o attività

stima il Dispendio energetico a riposo (REE)

FATTORI di CORREZIONE del Fabbisogno energetico basale stimato con la formula di Harris-Benedict

FATTORI di STRESS (SF)		di ATTIVITÀ (AF)	
Malnutrito	1.00	Riposo assoluto	1.00
Chirurgia elettiva	1.10	Allettato sveglio	1.10
Chirurgia complicata	1.25	Deambulante	1.25-1.50
Trauma o sepsi	1.25-1.50		

Si suggerisce di scegliere un fattore di correzione di uno solo dei due gruppi

3. Dispendio energetico totale (TEE)

stimato con calcolo di REE (BEE x Fattore di patologia o attività) + quota variabile dipendente da attività fisica + azione dinamico-specifica (ADS) dei nutrienti + temperatura (T°C).
misurato con calorimetria indiretta

TABELLA II - FABBISOGNI CALORICO PROTEICI IN CORSO DI NUTRIZIONE ARTIFICIALE

Fabbisogni	Calorici Kcal/kg/die	Proteici g AA/kg/die	Azotati gN/kg/die
Normale	20	1	0,16
Aumentato	25-30	1,2-1,8	0,2-0,3
Elevato	30-35	2-2,5	0,3-0,4

**APPORTO CALORIE NON PROTEICHE ED AZOTO
in presenza di patologie d'organo**

Insufficienza d'organo	Calorie (Kcal/kg)		Proteine (g/kg)		Azoto (g/kg)	
	range	step	range	step	range	step
Nessuna	20-35	5	1-2,5	0,3	0,16-0,35	0,05
Renale acuta	20-35	5	0,6-1,2	0,15	0,05-0,15	0,025
Epatica	20-35	5	0,8-1,5	0,15	0,05-0,15	0,025
Cardiocircolatoria	10-25	2,5	1-2,5	0,3	0,16-0,35	0,05
Respiratoria	10-25	2,5	1-2,5	0,3	0,16-0,35	0,05

TABELLA III - FABBISOGNI GIORNALIERI DI ELETTROLITI (4, 5)

Elettrolita	Enterale	Parenterale
Sodio	500 mg (22 mEq)	1–2mEq/kg
Potassio	2g (51 mEq)	1–2 mEq/kg
Cloro	750 mg (21 mEq)	come necessario per mantenere il bilancio acido-base
Acetato	–	come necessario per mantenere il bilancio acido-base
Calcio	1200 mg (60 mEq)	10–15 mEq
Magnesio	420 mg (35 mEq)	8–20 mEq
Fosforo	700 mg (23 mmol)	20–40 mmol

TABELLA IV - FABBISOGNI GIORNALIERI DI VITAMINE (4, 5)

Vitamina	Enterale	Parenterale
Tiamina	1.2 mg	3 mg
Riboflavina	1.3 mg	3.6 mg
Niacina	16 mg	40 mg
Acido Folico	400µg	400 µg
Acido Pantotenico	5 mg	15 mg
Vitamina B-6	1.7 mg	4 mg
Vitamina B-12	2.4 µg	5 µg
Biotina	30 µg	60 µg
Colina	550 mg	non definito
Acido Ascorbico	90 mg	100 mg
Vitamina A	900 µg	1000 µg
Vitamina D	15 µg	5 µg
Vitamina E	15 mg	10 mg
Vitamina K	120 µg	1 mg

TABELLA V - FABBISOGNI GIORNALIERI DI ELEMENTI TRACCIA O OLIGOELEMENTI (4, 5)

Elemento traccia	Enterale	Parenterale
Cromo	30 µg	10-15 µg
Rame	0.9 mg	0.3-0.5 µg
Fluoro	4 mg	Non bene definito
Iodio	150 µg	Non bene definito
Ferro	18 mg	Non viene aggiunto di routine
Manganese	2.3 mg	60-100 µg
Molibdeno	45 µg	Non viene aggiunto di routine
Selenio	55 µg	20-60 µg
Zinco	11 mg	2.5-5 mg

Linee Guida Sinpe Espen <https://www.sinpe.org/documenti/12-16.pdf>

Le Miscele per la Nutrizione Parenterale Precostruite Commerciali possono essere:

- Soluzioni Singole Commerciali;
- Amminoacidi ad uso generale o speciale;
- Miscele Bianche, Ternarie, “ALL in ONE” con diversi tipi di emulsioni lipidiche;
- Miscele Pre-confezionate sono delle specialità medicinali registrate con A.I.C.;

Componenti delle miscele per nutrizione parenterale

1.GLUCOSIO

In una sacca nutrizionale l’apporto di zuccheri è dato dal glucosio che si trova in soluzione a diverse concentrazioni:

- Glucosata al 50%;
- Glucosata al 70%;

Nella “costruzione” di una sacca bisogna considerare sempre il volume finale da raggiungere, quindi è bene partire da soluzioni glucosate concentrate per “risparmiare” volume sul totale finale da realizzare. In commercio esistono anche altre formulazioni di soluzioni glucosate (dal 5 al 10 al 30%), che non sono consigliate per la nutrizione parenterale in quanto potrebbero essere pericolose per le loro caratteristiche di osmolarità che se non valutate attentamente rischiano di essere più nocive che terapeutiche.

Soluzioni di Glucosio

Concentrazione	5%	10 %	20%	33%	50%	70%
Kcal/Litro	185	370	740	1221	1850	2500
mOsm/litro	278	556	1110	1835	2780	3892

(Range pH secondo saggio F.U)

Una soluzione con una osmolarità troppo alta potrebbe essere nociva per un paziente perché troppo concentrata, potrebbe provocare una flebite al paziente.

Infatti, le soluzioni glucosate con concentrazione pari o superiore al 20% devono essere somministrate esclusivamente per catetere venoso centrale a causa dell’elevata osmolarità. In caso di emergenza, ad esempio nelle crisi ipoglicemiche, le soluzioni possono essere iniettate perifericamente, ma molto lentamente in una vena di grosso calibro del braccio.

Le soluzioni di glucosio concentrate non devono essere somministrate per via sottocutanea o intramuscolare.

Lo stesso principio vale per le soluzioni elettrolitiche: quelle utilizzate per la nutrizione parenterale sono più concentrate in quanto si ha necessità di avere un volume totale finale maggiore eventualmente da diluire infine con l’acqua.

2.AMMINOACIDI

Ci sono in commercio soluzioni di amminoacidi al 6 % (quelle auxologiche) o al 10 %.
(Es.TPH®, PRIMENE®, AMIPED®).

Le miscele di amminoacidi di tipo auxologico sono diverse l'una dall'altra non nel contenuto, quanto nella presenza degli stessi amminoacidi in proporzioni diverse.

- ❖ N.B. E' importante che il Farmacista che partecipa alla gara di approvvigionamento di soluzioni amminoacidiche, indichi nel capitolato di gara che queste devono contenere un quantitativo di amminoacidi in un range tra il 6 e il 10%, così da valutare più scelte tra quelle presenti in commercio. Non indicare la percentuale esatta di amminoacidi contenuti consente di non identificare un'unica Ditta e avere maggiore possibilità di valutazione di schede tecniche, senza dimenticare che ad ogni ml di un aminoacido della miscela corrisponde una determinata quantità in mEq di elettroliti (Sodio, Cloro, Potassio), da tenere in considerazione ai fini del carico dell'apporto totale dei nutrienti all'interno della nutrizione parentale.

3.LIPIDI

- Rappresentano un'ottima fonte energetica;
- Presentano acidi grassi essenziali;
- Sono preparazioni sintetiche ottenute da emulsioni di oli vegetali in acqua;
- Sono Iso-osmolari con il plasma per la presenza di glicerolo;
- L'apporto lipidico in nutrizione deve fornire circa il 30-40% del fabbisogno energetico giornaliero.
- Il 50% dei lipidi dovrebbe essere costituito da MCT e tocoferoli, i quali evitano l'irrancidimento degli acidi grassi.
- La dimensione delle goccioline deve essere quanto più possibile simile a quella dei chilomicroni (0.2-0.4 micron) per facilitarne l'assorbimento.

4.EMULSIONI

Possono essere costituite da:

- Trigliceridi a catena lunga (LCT);
- Trigliceridi a catena lunga (LCT) + trigliceridi, a catena media (MCT)

I Lipidi strutturati: sono una molecola di glicerolo esterificata contemporaneamente da acidi grassi a catena lunga (LCFA) e a catena media (MCFA);

Gli acidi grassi si dividono in:

- saturi (SFA);
- monoinsaturi (MUFA);

polinsaturi (PUFA: ω -3, ω -6, ω -9);

5.CALCOLO DELLE CALORIE

È legato alla proporzione di lipidi a catena lunga rispetto a quelli a catena corta. Di solito si calcolano circa 9 kilocalorie per ogni grammo di lipidi che viene infuso.

Normalmente il calcolo per l'apporto calorico di lipidi è determinato dalla miscela. Per i lipidi "long chain" (a catena lunga) si calcolano circa 10 kilocalorie per grammo.

Se si usano miscele MCT LCT, il calcolo oscillerebbe tra le 10 e le 8 kilocal, si calcolano 9 kcal in media, (un calcolo di tipo empirico che però serve a darci orientativamente un'idea di quante kilocalorie si stanno dando nel totale per ml di soluzione nutrizione parenterale).

Le emulsioni lipidiche presenti in commercio possono essere al: 10%, 20% e al 30% (maggiori produttori sono BBRAUN, FRESENIUS, BAXTER). Di solito si utilizzano quelle al 20% in quanto a parità di apporto lipidico forniscono una quota inferiore di fosfolipidi utilizzati come emulsionanti per stabilizzare l'emulsione. (Quelle al 20 % sono più performanti in ambito pediatrico).

- ❖ N.B.: Per la nutrizione parenterale pediatrica si consigliano miscele di MCTLCT perchè più complete per quanto riguarda anche l'apporto dei lipidi di essenziali, sia dal punto di vista nutritivo che plastico. (Se si ha la necessità di avere un apporto calorico ed energetico che duri più a lungo nel tempo probabilmente sarebbe mirata la scelta dei lipidi a catena lunga, perchè questi potrebbero fornire più kilocalorie- di solito sono circa 10kcal/g- rimane una scelta del clinico).

Per quanto riguarda i calcoli bisogna prendere in considerazione le soluzioni elettrolitiche a disposizione.

STEP N. 1) : Calcolo del quantitativo di glucosio;

STEP N.2) Calcolo del quantitativo di amminoacidi;

STEP N.3) Calcolo del quantitativo di lipidi che servono a completare il fabbisogno calorico del paziente;

CASO N. 1 Partendo da soluzione di glucosio al 50%, per aggiungere 10 g di glucosio (si ipotizza una prescrizione del clinico) dovranno essere prelevati 20 ml dalla soluzione.

$$50 \text{ g} : 100 = 10 \text{ g} : x \text{ g}$$
$$X \text{ g} = \frac{100 \times 10 \text{ g}}{50 \text{ g}} = 20$$

Per calcolare il quantitativo di amminoacidi in grammi, partendo da soluzioni al 6%, al 10 % o al 15%, bisogna tenere presente che gli amminoacidi si trovano in forma salificata (acetati o lattati) all'interno della soluzione.

Non si avranno solo amminoacidi, ma anche un quantitativo di sodio o cloro generalmente che conterranno un controione che va a bilanciare la parte amminoacidica. Nel quorum totale di elettroliti che si andranno a somministrare si deve tenere conto della quota di elettroliti che la parte di amminoacidi conferisce alla sacca di nutrizione parenterale.

ES: il TPH® contiene 0,002 mEq/ml di Cloro e 0,005 mEq di Sodio/ml.

Se vengono prescritti 50 g di aminoacidi in una sacca di nutrizione per adulti, considerando che si utilizza una soluzione di TPH® al 6% (6g su 100g), per raggiungere 50 g si dovranno aggiungere 833,3 circa ml di soluzione aminoacidica

$$6 \text{ g} : 100 = 50\text{g} : \text{xg}$$

$$\text{X g} = \frac{100 \times 50\text{g}}{6\text{g}} = \cong 833,3 \text{ ml}$$

Quindi quando si aggiungono 50 grammi di aminoacidi potrebbero essere due grammi pro-kilo per un bambino di 25 kg. Quindi per sapere quanti mEq di Sodio si stanno aggiungendo insieme al quantitativo di 50 g di aminoacidi, basterà moltiplicare il valore ottenuto 833×0.005 (contenuto di Sodio/ml nel TPH)

$$833\text{ml TPH} \times 0,005 = 4 \text{ mEq Sodio}$$

$$833\text{ml TPH} \times 0,002 \text{ mEq/ml} = \cong 1,7 \text{ mEq Sodio}$$

Quindi oltre ai 50 g di aminoacidi si staranno aggiungendo anche 4 mEq Sodio e circa 1,7 mEq di Cloro che dovranno essere considerati nel computo finale degli elettroliti.

Stesso ragionamento lo si deve fare anche per i lipidi che contengono generalmente un quantitativo di Fosforo (perché sono fosfolipidi) e un quantitativo di sodio.

Può verificarsi, infatti, anche che per ogni grammo di lipide, a seconda del caso, si debbano considerare 5 mEq/ml di Sodio, di Fosforo circa 0,44 mEq/ml. Di conseguenza se l'apporto di Fosforo del paziente da raggiungere dovesse essere di 400 mg e gli stessi aggiungendo 200 ml di lipidi, si dovrebbe calcolare il Fosforo che deriva dai lipidi e sottrarlo dai 400mg totali da aggiungere.

Una volta calcolata la quantità in termini di ml sulla base di quella che è la prescrizione del medico, il Farmacista avrà un'idea di come orientarsi nel calcolo anche in funzione di quello che è dichiarato in scheda tecnica del medicinale (cioè il contenuto di elettroliti per ogni singola soluzione che si utilizza.

Il glucosio non ha nessun elettrolita, gli aminoacidi sono generalmente ramificati all'interno della soluzione, pertanto potranno contenere sia Cloro che Sodio (vedi esempio TPH®, SMOFLIPID® 5mEq di Sodio/ml ecc...)

6.ELETTROLITI

Per quanto riguarda la fase di aggiunta degli elettroliti, è fondamentale ricordarsi che fra tutti questi macronutrienti **vi è uno particolarmente importante in termini di letalità: il Potassio Cloruro.** Per convenzione, bisognerebbe cercare di manipolarlo il meno possibile, quindi l'ideale sarebbe bilanciare la sacca facendo in modo da utilizzare quante meno soluzioni di Potassio possibili. In primis, si deve calcolare quanto Potassio Cloruro si deve utilizzare per soddisfare il fabbisogno del paziente:

ESEMPIO

Il clinico prescrive per un paziente un fabbisogno di 15 mEq di Potassio. Come calcolarli?

Si prende in considerazione una soluzione di Potassio Cloruro da 3mEq/ml da cui prelevare i 5

mEq (o 5 ml?) così da raggiungere il quantitativo totale di Potassio desiderato.

3 x 5 fa 15ml.

- ❖ N.B. il Potassio Cloruro stechiometricamente contiene 1mEq di Potassio e 1mEq di Cloro. Bisogna fare attenzione perché se si utilizzassero 5 ml di Potassio Cloruro, di aggiungerebbero sia i 15 mEq di Cloro che i 15 mEq di Potassio, quindi si soddisferebbero entrambi i fabbisogni (sia di Cloro che di Potassio).

Tornando al CASO N. 1 se sono stati aggiunti 833 ml di aminoacidi che contengono 0,002 mEq di cloro/ml, vuol dire che si raggiungeranno 1,7 mEq circa di cloro (833 ml x 0,002mEq di Cloro/ml). Quindi se il fabbisogno del paziente secondo prescrizione prevede

15 mEq di Potassio

15 mEq di Cloro, si deve calcolare che 1,7 mEq di Cloro provengono dall'aggiunta degli aminoacidi, restano 13,3 mEq di Cloro da aggiungere (derivanti dal calcolo 15 mEq - 1,7mEq). Se si aggiungono i 5 ml di Potassio Cloruro 3 mEq/ml, si raggiungeranno non solo 15 mEq di Potassio, ma anche 15 mEq di Cloro, quindi si raggiungerà un totale di 16,7 mEq di Cloro (derivanti dalla somma 15mEq Cloro + 1,7 mEq Cloro). In questo modo si aggiungerà alla sacca di nutrizione parenterale un quantitativo di Cloro maggiore rispetto al fabbisogno indicato dal clinico.

Questo è il ragionamento che il Farmacista preparatore deve fare, perché potrebbe avere un impatto rilevante ad esempio nel caso della nutrizione parenterale neonatale.

L'importante è cercare di bilanciare: si potrebbero aggiungere 13,7 mEq di Cloro come Potassio Cloruro.

$$\frac{13,7 \text{ mEq potassio cloruro}}{3 \text{ mEq/ml potassio cloruro}} = \cong 4,56 \text{ ml di Potassio Cloruro}$$

Quindi aggiungendo 4,56 ml circa di Potassio cloruro, si raggiungerebbero i 13,7 mEq di Potassio e 13,7 mEq di Cloro che sommati all' 1,7 mEq provenienti dagli aminoacidi (vd sopra CASO N.1) consentiranno di raggiungere i 15 mEq di Cloro prescritti.

A questo punto, però, mancherebbe 1,7 mEq di Potassio (per arrivare ai 15 mEq di Potassio del fabbisogno prescritto). Pertanto, per bilanciare solo il Potassio si potrebbe utilizzare del Potassio Aspartato 1mEq/ml all'interno della sacca, così si avrà un gruppo di Aspartato (che entra per via metabolica e viene convertito in piruvato): 1,7 ml di Potassio Aspartato corrispondono ad 1,7 mEq di Potassio.

Conviene utilizzare quante meno soluzioni di Potassio possibili: quante più ne uso tanto più si aumenta il margine di errore e si rischia di creare un danno.

Nel CASO N. 1 l'ideale sarebbe stato fare bilanciare il Cloro con il Sodio Cloruro per esempio e piuttosto aggiungere i 15mEq di Potassio Aspartato.

N.B. La capacità del Farmacista preparatore sta nel dover bilanciare quella che è la richiesta del medico con le soluzioni che ha a disposizione, tenendo presente che a monte parte degli elettroliti possono essere dati da aminoacidi e lipidi.

Pertanto, si utilizzerà Sodio Cloruro 3mEq/ ml e laddove si dovesse avere un eccesso di Sodio da bilanciare si può usare Sodio Lattato oppure Sodio Acetato.

Di solito il Sodio Lattato o Acetato sono soluzioni da 2mEq per ml. Stechiometricamente è sempre un rapporto 1:1 perché il Sodio ha sempre valenza 1 (il Lattato e l'Acetato potrebbero avere la loro utilità in termini energetici, in quanto nello step precedente al ciclo di Krebs subiscono una pre-conversione prima di diventare piruvato).

Lo stesso ragionamento vale per il Cloro: se si utilizza il Sodio Cloruro e rimane un eccesso di Cloro,

si può utilizzare la Lisina Cloruro, che è un aminoacido che non crea grossi problemi e stechiometricamente da' 1mEq per ogni ML di lisina.

Quindi, gli elettroliti maggiormente utilizzati sono: Potassio Cloruro, Sodio Cloruro, Lisina Cloruro o Arginina Cloridrato (fonte di Cloro, legata ad un aminoacido quindi ma si usa più di rado). Quest'ultima potrebbe essere utilizzata in situazioni di acidosi, in particolare nella nutrizione parenterale pediatrica, in quanto nei bambini tende un po' a tamponare l'acidosi oppure quando nei casi di iperammonemia.

Per bilanciare il Potassio di solito si utilizza il Potassio Aspartato. Ci sono poi gli elementi bivalenti e nella fattispecie abbiamo il Calcio, il Fosforo e il Magnesio.

Più "problematici" risultano essere il Calcio e il Fosforo, bisogna fare attenzione a quale fonti di Calcio e di Fosforo si utilizzano. Si deve tenere presente che il Fosforo in natura è presente come PO_4^{2-} , derivante dall'acido fosforico $H_2 PO_4$, un acido forte che si dissocia in maniera molto rapida dando le sue forme ioniche disperse in soluzione.

Pertanto, si deve evitare di utilizzare un sale inorganico dell'acido fosforico: MAI UTILIZZARE del potassio fosfato per fare una nutrizione parentale, si utilizza il Potassio Cloruro e o il Potassio Aspartato!

La motivazione sta nel fatto che il Potassio Fosfato si dissocia liberando da una parte l'Idrogeno e dall'altra PO_4^{2-} : il principale problema di questo sale è che è particolarmente "amico" del Calcio ione, quindi nel caso in cui nella sacca lo avessimo aggiunto, si potrebbero verificare situazioni in cui si vanno a formare sali di calcio fosfato che sono insolubili. Nel caso di un'emulsione di lipidica che è opalescente, con una consistenza biancastra, il rischio sarebbe di non vedere l'eventuale precipitato del sale del calcio fosfato che si verrà a formare all'interno della sacca.

NON UTILIZZARE IL POTASSIO FOSFATO E IL CALCIO CLORURO INSIEME perché anche quest'ultimo si dissocia in Ca^{++} e Cl^- che potrebbero causare problemi nel calcolo della concentrazione.

In generale, l'utilizzo dei Sali di acidi inorganici comporta un rischio di errore particolarmente elevato, soprattutto se devono essere utilizzati ad alte concentrazioni, come nel caso di pazienti scompensati o pazienti pediatrici. Si consiglia di utilizzare Sali di acidi organici perché sono acidi deboli che trovandosi nella loro forma indissociata espongono meno cationi e anioni che potrebbero creare precipitati insolubili all'interno della soluzione.

N.B. Si consiglia di utilizzare:

1. il Calcio Gluconato come fonte di Calcio. E' un sale di un acido debole e quindi tendenzialmente si trova in forma indissociata all'interno della nostra sacca; si trova in commercio al 6% o al 10%. (quest'ultimo lo si trova in fiala o flacone, ma da' problemi di precipitazione, quindi è meno pratico da utilizzare, in quanto dovrebbe essere messo a bollire per far sì che la soluzione ritorni limpida. Non sono comode neppure le fiale perché per raggiungere ad es. 400 mg di calcio si dovrebbero utilizzare 20 fiale) Per motivi di praticità si utilizza generalmente quello al 6% da 250 ml, però la quantità di calcio è inferiore rispetto alla formulazione del 10%. Quindi va bene nel caso di pazienti adulti disidratati.
2. ESAFOSFINA 1,6 DIFOSFO FRUTTOSIO FOSFATO o SODIO GLICEROL FOSFATO come fonte di Fosforo. La differenza tra questi due è che il primo contiene del fruttosio (

rappresenta un minimo di fonte calorica che nei bambini è irrilevante considerato quanta energia consumano) e l'apporto di Sodio che deriva da queste soluzioni. Infatti, a parità di fosforo, il Sodio Glicerofosfato contiene 2mEq di sodio/ml rispetto a 1mEq di Sodio per ml dell'Esafosfina.

Un maggiore quantitativo di Sodio nella nutrizione parenterale neonatale può essere un problema: i neonati, infatti, nei primi giorni di vita vengono mantenuti in ristrettezze elettrolitiche prima di iniziare una nutrizione parenterale, perché magari devono ancora smaltire l'apporto nutritivo della mamma, quindi possono essere soggetti a sbalzi da un punto di vista elettrolitico.

Aggiungendo il Fosforo si aggiunge anche il Sodio che magari non rientra nei fabbisogni richiesti dal clinico per il neonato. Per questo viene preferito utilizzare l'Esafosfina e non il Sodio Glicerofosfato per evitare di aggiungere troppo Sodio.

7.MAGNESIO

È un catione bivalente particolarmente utilizzato.

Il magnesio solfato lo si trova in soluzioni di grande volume da 1mEq per ml e in soluzioni da 2 mEq per ml, che però contengono il sodio bisolfito.

N.B. i bisolfiti sono dei conservanti non si utilizzano al di sotto dei 2 anni perché possono dare delle reazioni asmatiche nei bambini.

Nell'adulto potrebbe essere utile per la questione di ristrettezze idriche sopra citate..

8.OLIGOELEMENTI

Lo Zinco si può trovare come Zinco Solfato e può essere dato magari in quantità superiori soprattutto in casi di pazienti che soffrono di diarrea, che hanno problemi metabolici, intestino corto, problemi di malassorbimento, nei quali va reintegrato in quanto cofattore di particolari e importanti enzimi. Tutti gli altri oligoelementi di solito si trovano in commercio in soluzioni già pronte (es. Addamel®, Peditrace®, ecc.) che contengono il fabbisogno giornaliero di oligoelementi da somministrare.

9-VITAMINE:

Lo stesso discorso vale per le vitamine (es. Cernvit®, Vitalipid®, Soluvit®, ecc..) che contengono diverse quantità di vitamine.

È importante per l'allestimento della nutrizione parenterale la sequenza di riempimento della sacca perché ci sono fondamentalmente due elementi che sono "problematici":

- I lipidi perché essendo "bianchi" una volta aggiunti, rendono la sacca opaca, biancastra, quindi se dentro vi fosse un precipitato sarebbe alto il rischio di non vederlo;
- Calcio e Fosforo per evitare di creare condizioni sfavorevoli vista l'attrazione che c'è tra loro. L'ideale sarebbe aggiungerli nella sacca quando la loro concentrazione è la più bassa possibile. Quindi uno dei due deve essere aggiunto alla fine: quando si raggiunge tutto il volume sarà la concentrazione più bassa che si avrà nel processo di allestimento della nutrizione parenterale.

Pertanto, si aggiungerà nella sacca tutto il Glucosio, tutta la parte di Aminoacidi perché sono i volumi

maggiori, poi gli Elettroliti (Sodio Cloruro, Potassio Cloruro) Esafosfina,esi agita bene per favorire la dispersione. Si aggiunge, poi, il Sodio Lattato, il Magnesio Solfato e alla fine si aggiunge il Calcio Gluconato. Si procede con il lavoro di “sperlatura”, si controlla che nella sacca non ci sia del precipitato attraverso una “ispezione visiva”, a questo punto si aggiungono i Lipidi.

Sarebbe anche possibile aggiungere prima i Lipidi e poi alla fine lavare con il Calcio Gluconato, perché a volte, soprattutto nei processi di automazione, serve avere il set pulito cosicché quando si allestisce la sacca successiva non ci saranno i residui lipidici di quella precedente.

Attualmente i sistemi automatizzati utilizzano il cosiddetto ingrediente universale (si decide che sia utilizzato l'amminoacido piuttosto che l'acqua per il lavaggio di tutto il set,di tutte le tuberie).

CONTROLLI

- Ispezione visiva: verificare se la sacca è limpida e che non ci siano precipitati all'interno;
- Verificare che all'interno non vi siano residui dei dispositivi utilizzati per il prelievo dei principi attivi.
- Controllo sulle fiale utilizzate (es. di Potassio Apartato o Magnesio Solfato) : è bene ricordarsi che la fiale di vetro invecchia e diventa più frangibile rischiando di rompersi e rilasciare schegge. Per evitare che queste finiscano all'interno della fiala e che poi si prelevino con l'ago, sarà bene preoccuparsi di utilizzare una siringa dotata di Ago con filtro per il prelievo.

Nell'organizzazione del laboratorio di nutrizione parentale è estremamente importante tenere isolati e chiusi in armadietto sgli elettroliti e soprattutto il Potassio (Raccomandazione Ministeriale).

N.B. L'instabilità delle soluzioni è sempre determinata dalla presenza di ioni e anioni all'interno di cationi e anioni della soluzione. Quando si utilizza una soluzione lipidica che a tutti gli effetti è un'emulsione si va a creare quello che è il potenziale Z tra l'interno della micella del lipide e la parte esterna di elettroliti presenti nella miscela. Il potenziale Z quanto più è ampio tanto più l'emulsione è instabile: si può andare incontro al fenomeno del creaming e poi separazione di fase. Pertanto, è molto importante che all'interno della parenterale, laddove possibile, siano sempre presenti gli amminoacidi e che sia sempre bilanciata in modo tale che vi sia per ogni anione il suo catione, perché l'emulsione sia il più stabile possibile.

Calcio e fosforo devono sempre essere aggiunti nella minore concentrazione possibile, nella loro forma più indissociata possibile per evitare che creino problemi.

PROCESSO DI INFUSIONE DELLA SOLUZIONE NUTRIZIONALE

È importante mettere a valle un filtro in linea almeno da 1,2 micron quando si utilizzano i lipidi come strumento di garanzia nel caso vi fosse un procinto di separazione.

Il Calcio Gluconato è una soluzione officinale, sulla base della monografia da Farmacopea ed è generalmente costituito da circa il 98 % di calcio gluconato e da una minima percentuale di calcio saccarato, quindi chiedere sempre alla Ditta che lo fornisce di fare presente la quantità di calcio dichiarata all'interno perché può differire.

ATTENZIONE a quando si fanno i calcoli con il Magnesio Solfato per sapere quanti mEq, infatti, diversamente dal Calcio Gluconato (diidrato), è eptaidrato.

Quindi quando si calcola la quantità di Magnesio Solfato all'interno delle fiale si dovrà fare attenzione perché un eptaidrato vuol dire 7 molecole di acqua, quindi se ogni H₂O pesa 18, il peso del magnesio solfato si otterrà moltiplicando questo x 7.

Questo diventa estremamente importante sulla massa molecolare complessiva del magnesio solfato eptaidrato.

Pertanto, è importante calcolare le concentrazioni rifacendosi sempre alla monografia da Farmacopea, ricordandosi che lo stato di idratazione del sale è fondamentale.

Fonti:

- [Mark G Klang](#), **PFAT5 and the Evolution of Lipid Admixture Stability**, **JPEN J Parenter Enteral Nutr** 2015 Sep;39(1 Suppl):67S-71S;
- **Nutrizione parenterale totale** Di [David R. Thomas](#), MD, St. Louis University School of Medicine *Revisionato/Rivisto apr 2022*;
- Norme di Buona Preparazione FU ed. XII;
- Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002;
- “GUIDA ALLA NUTRIZIONE PARENTERALE IN EPOCA NEONATALE”- www.sifoweb.it

3.18 Farmaci Sperimentali

Il Ruolo del Farmacista nell'ambito della sperimentazione clinica dei medicinali

La figura professionale del farmacista ha assunto negli anni un ruolo sempre più rilevante nell'ambito della sperimentazione clinica. La progettazione, il coordinamento e tutte le fasi della conduzione di un clinical trial richiedono, infatti, il coinvolgimento di un team multidisciplinare che vede la partecipazione di sperimentatore principale, coordinatori della ricerca (CRC), data manager, farmacisti, clinical research associate (CRA) ed altri sperimentatori. Le Good Clinical Practice (GCP) individuano nella figura professionale del farmacista il professionista qualificato per la gestione del medicinale sperimentale tra cui ricezione del medicinale, conservazione, dispensazione, contabilità, farmacovigilanza. Sempre più spesso il farmacista viene inoltre coinvolto nelle fasi di stesura del protocollo, nonché della verifica della fattibilità e dei costi da sostenere nello svolgimento dello studio stesso.

Gli ambiti di sperimentazione che vedono un coinvolgimento attivo del farmacista all'interno della ricerca clinica sono i seguenti:

- *Gestione del farmaco sperimentale*

Il farmacista, qualora delegato dallo Sponsor (come previsto dalle GCP E6(R2)), è responsabile della gestione del farmaco sperimentale in tutte le sue fasi; infatti è responsabile della ricezione del farmaco per la verifica quali quantitativa dei campioni sperimentali e della corretta gestione di essi; è talvolta responsabile dell'eventuale allestimento e confezionamento, della randomizzazione, delle procedure di mascheramento e ri-etichettatura. Il farmacista si occupa quindi di aspetti più prettamente logistici (ordini, gestione stock, distruzione, contabilità) nonché di aspetti tecnici quali farmacovigilanza di farmaci in sperimentazione. Il Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200 (Attuazione della

Direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione ad uso umano, nonché requisiti per l'attuazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali) regola l'allestimento dei farmaci sperimentali e all'Art. 15 – “Farmacie ospedaliere autorizzate alla produzione” definisce ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211, come “le farmacie operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, sono autorizzate, con il presente decreto, anche in assenza di quanto previsto dall'articolo 13, comma 2, del medesimo decreto legislativo, alla produzione di medicinali sperimentali, con esclusione di medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti organismi geneticamente modificati e con l'esclusione dei radiofarmaci di cui al successivo articolo 16, purché:

- a) il farmacista responsabile della produzione abbia svolto attività pratica di preparazione di medicinali per almeno 2 anni in farmacia ospedaliera e si assuma la responsabilità della produzione di cui al presente articolo, nonché dello svolgimento dei compiti attribuiti alla persona qualificata ai sensi dell'articolo 13, commi 3, lettera a), e 4, escluso il secondo periodo, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;
- b) detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per sperimentazioni non a fini industriali;
- c) detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per soggetti in trattamento nella struttura di appartenenza o presso altre strutture partecipanti alla stessa sperimentazione multicentrica in Italia e, in tale caso, ceduti senza fini di lucro;
- d) detti medicinali siano prodotti in conformità alle norme di buona preparazione in farmacia, secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;
- e) il responsabile legale delle istituzioni ove operano le suddette farmacie, trasmetta all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti di cui al presente comma, almeno 60 giorni prima dell'avvio di tale produzione.

Nel caso di sperimentazioni che non necessitino di allestimento estemporaneo in Farmacia Ospedaliera, al momento del ricevimento del farmaco sperimentale da parte della ditta sponsor il farmacista deve provvedere a stoccare i farmaci in un apposito spazio/frigorifero ben distinto dal resto del magazzino, con accesso riservato al personale che si occupa della sperimentazione. Il farmacista è tenuto ad effettuare la registrazione all'arrivo e alla dispensazione dei campioni: tutta la documentazione deve essere conservata in un armadio dedicato. Dopo aver verificato che vi sia parere favorevole da parte del Comitato Etico, autorizzazione da parte dell'Autorità Competente e che sia stato emesso apposito atto autorizzativo aziendale, il farmacista provvede alla ricezione del medicinale, controllando il documento di trasporto, le confezioni di medicinale e la temperatura di trasporto prima di confermare alla ditta l'avvenuto ricevimento e consegnare i medicinali allo sperimentatore principale o suo delegato. Il farmacista è tenuto a conservare traccia della documentazione relativa ai movimenti dei medicinali sperimentali all'interno della struttura sanitaria (consegna allo sperimentatore, eventuale reso alla farmacia, etc.) ed è responsabile della sua corretta archiviazione e conservazione (in modalità cartacea o elettronica), rendendola disponibile in caso di visite ispettive, audit interni o esterni, o visite di monitoraggio.

Se richiesto, il farmacista può partecipare anche alla randomizzazione e mantenimento del cieco. Il farmacista, in quanto principale responsabile del percorso di gestione del farmaco sperimentale, partecipa alle visite di monitoraggio periodiche e visite ispettive (audit) da parte dello sponsor (che può anche delegare una CRO), fornendo un importante contributo professionale in termini di

conoscenze farmacologiche e tecnologiche. Il farmacista inserito in delegation log viene inoltre coinvolto nelle ispezioni condotte dalle Autorità competenti (AIFA, EMA, Ministero della Salute, FDA, etc.), per quanto di competenza della S.C. Farmacia.

È necessario un monitoraggio costante delle scadenze dei farmaci sperimentali. Al momento della chiusura dello studio clinico, il farmacista deve occuparsi del controllo e del reso o dell'eventuale smaltimento dei farmaci sperimentali inutilizzati, garantendo la tracciabilità dei farmaci sperimentali distrutti. Nel caso in cui il farmaco sperimentale sia uno stupefacente la normativa di riferimento è il Decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 s.m.i, "Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza". È necessario richiedere l'autorizzazione all'acquisto e alla detenzione delle sostanze stupefacenti per uso sperimentale. Tale autorizzazione può essere richiesta da Aziende ospedaliere, Policlinici universitari, IRCCS previamente autorizzati (da AIFA e CE) ad effettuare sperimentazioni cliniche. Il promotore o sponsor presenta i documenti necessari, a cui segue, da parte dei singoli centri, l'invio del Modello di richiesta di approvvigionamento di sostanze stupefacenti o psicotrope per uso sperimentale, allegando la documentazione richiesta.

Per quanto concerne le sperimentazioni di Fase I, la Determina AIFA 809/2015 stabilisce i requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I. Tale determina chiama direttamente in causa la figura del farmacista, che è individuato quale responsabile della gestione del medicinale sperimentale in tutte le fasi della sperimentazione clinica.

- *Farmacista nel CE*

Il DM 30.01.2023 ("Criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici") individua inoltre la necessità della figura del farmacista SSN all'interno del Comitato Etico come organismo che "deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti". All'interno di tale Comitato infatti il farmacista deve essere una figura rilevante in fase autorizzativa del protocollo, nonché in fase di stipula del contratto tra promotore/sponsor e Azienda Sanitaria (es. verificando la fattibilità locale della sperimentazione in relazione alle risorse e alle strutture presenti, verificando che nessun onere aggiuntivo gravi sull'azienda e/o sul SSN e che il farmaco sia effettivamente fornito dallo sponsor, oppure rimborsato). In caso di protocolli no-profit, in fase di discussione il farmacista è tenuto a verificare la sussistenza dei requisiti no-profit dello studio stesso, in particolar modo qualora il promotore dichiari che i medicinali sperimentali saranno utilizzati nell'ambito delle loro indicazioni approvate, e che quindi verranno rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (D.M. 30.11.2021, Art. 2, comma 2), il farmacista è tenuto a verificare la sussistenza di questo requisito.

Molto spesso infine il farmacista si trova anche all'interno delle Segreterie Tecnico Scientifiche dei Comitati Etici stessi, come membro attivo o ricoprendo il ruolo di responsabile della Segreteria Tecnico-Scientifica. In quest'ultimo caso il farmacista è tenuto a:

- definire le modalità di lavoro della Segreteria Scientifica, fornendo supporto operativo nelle fasi di predisposizione delle sedute del CE e di tutte le altre attività ad esso attribuite;
- interfacciarsi con i Clinical Trial Centers delle Aziende Sanitarie, sia nella fase antecedente alla presentazione degli studi al CE, sia nelle fasi successive alla seduta per la loro approvazione;
- fornire supporto agli sperimentatori nelle fasi di disegno, presentazione, conduzione e reporting degli studi - archiviare in maniera sistematica, mediante un opportuno database, le attività del CE e

le informazioni relative agli studi clinici;

– svolgere attività di monitoraggio degli studi clinici attivati;

– curare la piattaforma dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC), validando nei tempi previsti studi ed emendamenti e provvedendo ad implementare la documentazione richiesta, interfacciandosi con le CRO, gli Sperimentatori e gli altri CE.

Per concludere a trarre beneficio dell'implementazione delle attività di ricerca e sperimentazione saranno sia i pazienti, che ne hanno un beneficio immediato in termini di accesso a terapie innovative, di allungamento e di qualità della vita, sia il Servizio Sanitario Nazionale, che ne beneficia in termini di innovazione, promozione dell'appropriatezza, che l'intero Paese, che ne gode in termini di attrazione degli investimenti dall'estero e di occupazione qualificata.

- **Il farmacista preparatore in ambito di sperimentazione clinica dei medicinali**

Il farmacista ospedaliero può essere coinvolto nell'allestimento dei medicinali sperimentali che richiedano allestimento in UFA/UMACA.

Tali medicinali devono essere chiaramente etichettati come medicinali sperimentali, ed essere conservati separatamente dagli altri medicinali utilizzati nell'ambito della normale pratica clinica. Al momento dell'allestimento, il farmacista deve validare la prescrizione effettuata dal medico, che deve riportare chiaramente indicazione che si tratti di un protocollo sperimentale, e allocare, secondo quanto concordato con lo sponsor, le fiale di medicinale sperimentale previste per il singolo paziente. Questo viene normalmente agevolato dall'utilizzo di un software.

A titolo di esempio, può essere effettuata un'allocazione tramite sistema informatico da remoto, che garantisce il mantenimento del cieco.

Il farmacista deve prestare attenzione e allocare esattamente le fiale prescritte, identificate normalmente anche da un codice univoco, e controllare che non vengano utilizzati medicinali diversi.

La preparazione deve essere quindi etichettata riportando chiaramente il riferimento alla sperimentazione clinica.

Una volta terminato l'allestimento, eventuali residui non possono essere utilizzati per ulteriori preparazioni, ma devono essere smaltiti secondo quanto concordato con lo sponsor.

Spesso i vuoti devono essere conservati, separatamente dagli altri medicinali, per consentire ispezioni e monitoraggi, e garantire la correttezza della contabilità del medicinale sperimentale.

Fonti:

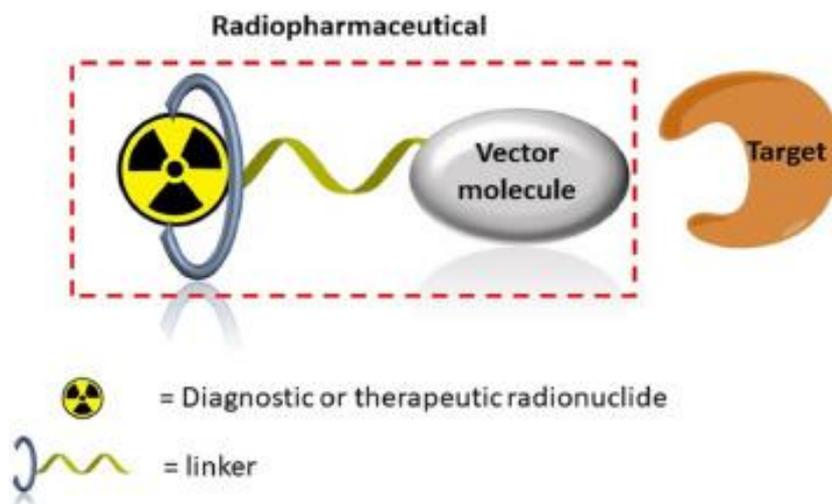
1. ICH E6(R2) - Guidelines for Good Clinical Practice;
2. D.lgs. 06/11/2007 n. 200
3. D.lgs. 24/06/2003, n.211
4. Determina AIFA 809/2015
5. Regolamento UE 536/2014
6. DM 30.01.2023 "Definizione per i criteri ed il funzionamento dei Comitati Etici Territoriali"
7. DM 30.11.2021 "Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici senza scopo di lucro"

3.19 Radiofarmaci

Per radiofarmaco (RF) si intende “qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l’uso a scopo medico (diagnosi e/o terapia), include uno o più radionuclidi (nuclei radioattivi) incorporati”. Questi prodotti sono stati classificati come medicinali solo dal 1991, a seguito della pubblicazione del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 che, recependo la direttiva europea 89/343/CEE, ha esteso alle preparazioni radiofarmaceutiche la disciplina sui prodotti per uso umano. I radiofarmaci, in quanto medicinali radioattivi, dal momento della loro esistenza sono sottoposti ad una duplice normativa: quella radioprotezionistica (d.lgs. 101/2020) e quella farmaceutica. Il cambio del modus operandi in medicina nucleare è avvenuto con l’emanazione delle Norme di Buona Preparazione (NBP) in Medicina Nucleare nel 2005 e attuate nel 2011, le quali riposizionano il radiofarmaco nel contesto normativo, affermando che il requisito imprescindibile alla base dell’efficacia e sicurezza del radiofarmaco è la **qualità**. Il rispetto delle NBP in Medicina Nucleare rappresenta un grosso passo avanti verso standard di qualità sempre più elevati, non solo per quanto riguarda l’allestimento dei radiofarmaci ma in generale per tutte le attività svolte all’interno della Medicina Nucleare.

RADIOFARMACO = MEDICINALE

Un radiofarmaco è costituito dalla combinazione di un **radionuclide** (responsabile del segnale rilevabile dall’esterno del corpo) con un composto **che determina le proprietà biologiche e quindi di distribuzione della molecola**. L’imaging medico-nucleare permette di valutare aspetti **funzionali e/o processi biochimico-metabolici** che si verificano a livello di organo, tessuto e cellulare.



I radiofarmaci possono essere impiegati sia a scopo diagnostico che terapeutico, ciò che li distingue è la tipologia di radioisotopo con il quale sono stati marcati:

- Radiofarmaco per Diagnostica: isotopi γ -emittenti
- Radiofarmaci per terapia: isotopi α e β - emittenti

Uno degli elementi peculiari dei radiofarmaci consiste nel fatto di dover essere allestiti poco prima della somministrazione, in quanto il tempo di decadimento dei radioisotopi non ne permette lo stoccaggio. Inoltre, la maggior parte dei RF sono somministrati per via endovenosa e per tale motivo

devono essere sterili, apirogeni e isotonici. 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 disinfezione, dal ciclo di sterilizzazione utilizzato, dalle tecniche, asettiche impiegate e dai monitoraggi microbiologici ambientali. La prevenzione del rischio radiologico avviene fondamentalmente attraverso un'adeguata progettazione delle aree di radiofarmacia, una specifica formazione, un efficace programma di monitoraggio ambientale e dei lavoratori mediante dosimetri ambientali e personali.

L'impiego di un radiofarmaco richiede la conoscenza dei parametri fisiologici e biochimici che ne determinano la biodistribuzione, captazione, il metabolismo ed eliminazione.

I meccanismi che regolano la distribuzione e quindi concentrazione dei radiofarmaci sono molto eterogenei e comprendono:

- trasporto di sostanze chimiche attraverso le membrane cellulari
- legame in siti recettoriali
- rimozione dal sangue di cellule intenzionalmente modificate
- reazioni antigene-anticorpo
- la semplice permanenza di un radiofarmaco all'interno di un determinato compartimento (spazio) per il tempo necessario ad ottenere informazioni utili – l'embolizzazione microvascolare con aggregati e particelle

dal punto di vista regolatorio i Radiofarmaci sono classificati in 3 tipologie:

1. Radiofarmaci già pronti all'uso, con A.I.C. (es. capsule I-131 e I-123 Ioflupano) e quindi disponibili in forma chimica e fisica direttamente utilizzabile al momento dell'arrivo in Medicina Nucleare
2. Radiofarmaci ottenuti in loco per mezzo di kit, con A.I.C (es. Tc-99m-ossidronato) ossia radiofarmaci sintetizzati (processo che prende il nome di **marcatura**) nelle medicine nucleari a partire da eluati di Tc-99m pertecnetato e kit.
3. Preparazioni estemporanee ovvero radiofarmaci prodotti nelle medicine nucleari attraverso manipolazioni complesse, come le formule magistrali o officinali (es. radiofarmaci PET, marcatura di cellule autologhe)

Il decreto Legislativo 29 maggio 1991, n. 178 include i radiofarmaci nella categoria dei medicinali e fornisce precise definizioni:

a) radiofarmaco: qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso, include uno o più

radionuclidi (isotopi radioattivi) incorporati a scopo sanitario;

b) generatore: qualsiasi sistema che include un radionuclide progenitore determinato da cui viene

prodotto un radionuclide discendente, che viene quindi rimosso per eluizione o con qualsiasi

altro metodo ed usato in un radiofarmaco;

c) kit: qualsiasi preparazione da ricostituire o combinare con radionuclidi nel radiofarmaco finale,

di solito prima della somministrazione;

d) precursore: qualsiasi altro radionuclide prodotto per essere utilizzato quale tracciante di un'altra

sostanza prima della somministrazione.

Diversi fattori associati alla preparazione dei radiofarmaci tecneziati possono alterare la biodistribuzione del radiofarmaco finale, in particolare questo può essere dovuto alla presenza di:

1. Eccessiva quantità di pertecnetato in forma libera (TcO_4^-)
2. Formazione di colloidali marcati con Tc^{99m}
3. Presenza di impurezze di natura particolata marcate con Tc^{99m}

Per tale motivo prima di essere somministrato al paziente tutti i radiofarmaci devono essere sottoposti ad un controllo di qualità.

CONTROLLI DI QUALITÀ SUI RADIOFARMACI

Sono una serie di saggi, analisi e osservazioni che permettono di:

- Stabilire oltre ogni ragionevole dubbio identità, qualità e quantità di un radiofarmaco e dei suoi componenti
- Dimostrare che la tecnologia impiegata nella formulazione porta ad un radiofarmaco con le caratteristiche di massima sicurezza, purezza ed efficacia.

I controlli di qualità da effettuare variano a seconda della tipologia di preparazione radiofarmaceutica (RF pronti all'uso, RF ottenuti in loco per mezzo di kit e preparazioni estemporanee). In questo capitolo verranno trattati solo i controlli di qualità a cui vedono essere sottoposti i radiofarmaci a mezzo kit.

1. Controllo visivo: Verificare integrità della confezione e corretto confezionamento, controllare etichetta, scadenza, registrare lotto. Ispezione della soluzione di radiofarmaco: limpidezza, opalescenza, trasparenza, omogeneità, colore, presenza di corpi estranei.
2. Controllo del pH, se previsto.
3. Controllo della purezza radiochimica: consiste nel calcolo della percentuale di attività presente in soluzione al termine della marcatura, attribuibile al prodotto desiderato (RADIOFARMACO) rispetto al totale dell'attività presente. Esempi possono essere la presenza di pertecnetato ($Na[^{99m}TcO_4]$), che non ha reagito oppure $^{99m}TcO_2$, $Tc-^{99m}$ ridotto/idrolizzato, non in grado di reagire con il ligando. Queste impurità possono andare ad alterare la biodistribuzione del radiofarmaco, di esporre organi non bersaglio dell'indagine e quindi il rischio di dover ripetere l'esame diagnostico.

La purezza radiochimica si determina tramite la cromatografia su strato sottile, sfruttando le diverse caratteristiche chimiche e fisiche delle impurità.

Per l'esecuzione della corsa cromatografica si impiega una o più fasi solide e liquide

– Fase solida

- Cromatografia istantanea su strato sottile
- Estrazione in fase solida

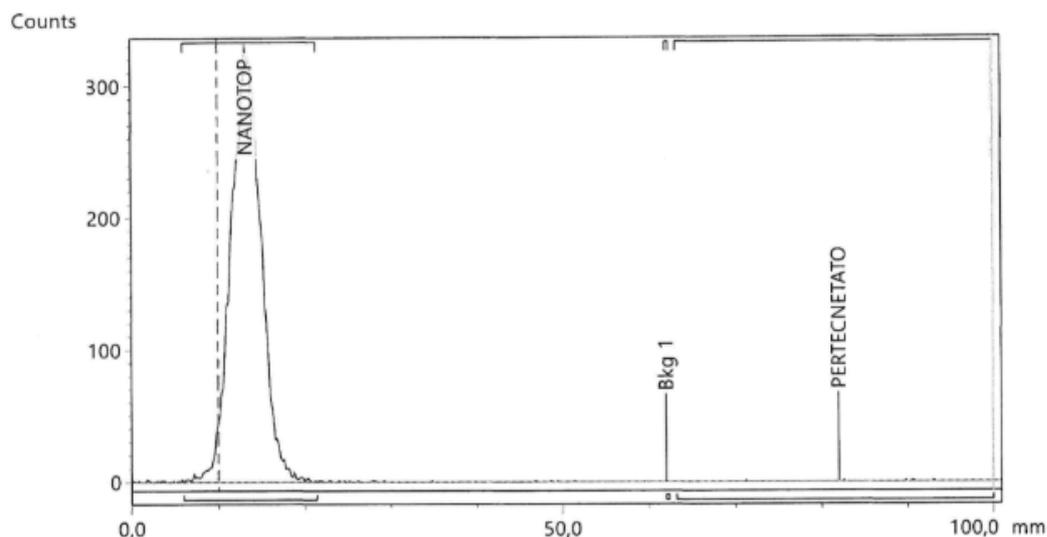
– Fase mobile

- Organica
- Acquosa

La Fig 1.riporta un esempio di cromatogramma di nanocolloidi marcati con Tc99m e, nello specifico la percentuale di attività attribuibile al prodotto desiderato è 99,92% mentre la porzione di impurità amputabile al pertecnetato libero è di 0.08%.

Project: CQ Nanotop ep1823251it 260324 Run 1.Evaluation User: Super User

Chromatogram: Tc-99m



Regions: Tc-99m

Name	Start (mm)	End (mm)	Retention (RF)	Area (Counts)	%ROI (%)	%Total (%)	Centroid (mm)
NANOTOP	6,0	21,4	0,036	6600	99,92	99,46	13,4
Bkg 1	62,0	62,4	0,578				62,0
PERTECNETATO	63,2	100,0	0,800	5	0,08	0,08	89,8
2 Peaks				6605	100,00	99,53	

Total Area: 6636 Counts
Average Background: 0 Counts

Fig1. Cromatogramma nanocolloidi marcati con Tc99m

Il primo eluato del generatore deve essere sottoposto a controllo di qualità, andando a determinare:

- Purezza chimica: contaminazione di ioni di alluminio (<10 mg/ml) e pH
- Purezza radionuclidica: frazione di attività di una sorgente radioattiva dovuta al radionuclide di interesse e in questo caso l'impurità è rappresentata dal radionuclide padre ossia 99Mo

Resa di eluizione: il rapporto (%) tra attività eluita di Tc99m e attività teoricamente eluibile in un certo istante da una colonna di 99Mo/99mTc. L'attività eluita deve essere compresa tra il 90 e il 110 % dell'attività eluib

Fonti:

1. "La qualità nella preparazione dei radiofarmaci. Indicazioni per la pratica clinica" Lucignani G. 2011
2. Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, XII ed. Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare
3. Decreto legislativo del 26 maggio 2000, n. 187 del Presidente della Repubblica Italiana
4. Pauwels E. K. J., Feitsma R. I. J. Radiochemical quality control of 99mTc-labelled radiopharmaceuticals. European Journal of Nuclear Medicine 1977; 2: 97-103.

Appendice A : “Dalla Teoria alla Pratica”

Calcolo delle dosi: Considerazioni generali

Obiettivi

Al termine di questo capitolo, lo studente sarà in grado di:

- Distinguere le diverse definizioni di dosaggio.
- Descrivere le principali vie di somministrazione del farmaco/dose e, per ciascuna di esse, le forme di dosaggio.
- Eseguire i calcoli relativi alla quantità del dosaggio, al regime di dosaggio e alla durata terapeutica come da prescrizione medica

Definizioni di dose

La dose di un farmaco è la quantità quantitativa somministrata o assunta da un paziente per ottenere l'effetto medicinale previsto. La dose può essere espressa come dose singola, ovvero la quantità assunta in una sola volta; come dose giornaliera; o come dose totale, ovvero la quantità assunta nel corso della terapia.

Una dose giornaliera può essere suddivisa e assunta in dosi divise, due o più volte al giorno, a seconda delle caratteristiche del farmaco e della malattia. Lo schema di dosaggio (ad esempio, quattro volte al giorno per 10 giorni) viene detto regime di dosaggio.

La dose di un farmaco si basa sulla sua attività biochimica e farmacologica, sulla sua attività fisica e farmacologica, dalle sue proprietà fisiche e chimiche, dalla forma di dosaggio utilizzata, dalla via di somministrazione e da vari fattori legati al paziente.

La dose di un farmaco per un particolare paziente può essere determinato in parte sulla base dell'età, del peso, della superficie corporea, della salute fisica generale, della funzionalità epatica e renale (per il metabolismo e l'eliminazione del farmaco) e della gravità della malattia da trattare.

Le informazioni sull'uso e sulla dose dei farmaci sono fornite nell'etichetta e nei foglietti illustrativi che accompagnano i prodotti farmaceutici dei produttori, oltre che nei foglietti illustrativi.

La risposta alla dose degli individui varia e può richiedere un aggiustamento del dosaggio in un determinato paziente.

Per alcune condizioni, come nel trattamento dei pazienti oncologici, il dosaggio dei farmaci è altamente specializzato e individualizzato. Spesso vengono utilizzate combinazioni di farmaci spesso vengono utilizzate combinazioni di farmaci, le cui dosi vengono adattate in base alla risposta del paziente. Molti farmaci antitumorali vengono somministrati *ciclicamente*, di solito per 21-28 giorni, con un periodo di riposo tra i cicli di dosaggio per consentire il recupero dagli effetti tossici dei farmaci. I farmaci antitumorali sono più comunemente dosati in base alla superficie corporea del paziente.

La **dose mediana efficace** di un farmaco è la quantità che produce l'intensità di effetto desiderata nel 50% degli individui testati.

La **dose tossica mediana** di un farmaco è la quantità che produce effetti tossici nel 50% degli individui testati. I farmaci destinati a produrre effetti sistemici devono essere assorbiti o immessi direttamente in circolo e distribuiti in concentrazioni adeguate alle cellule dell'organismo.

Per alcuni farmaci esiste una correlazione tra dosaggio del farmaco, la concentrazione sierica del farmaco nel sangue dopo la somministrazione e la presentazione e il grado degli effetti del farmaco. È possibile misurare la concentrazione sierica media di un farmaco e determinare la concentrazione minima che può produrre gli effetti desiderati in un paziente. Questa concentrazione viene definita **concentrazione minima efficace**.

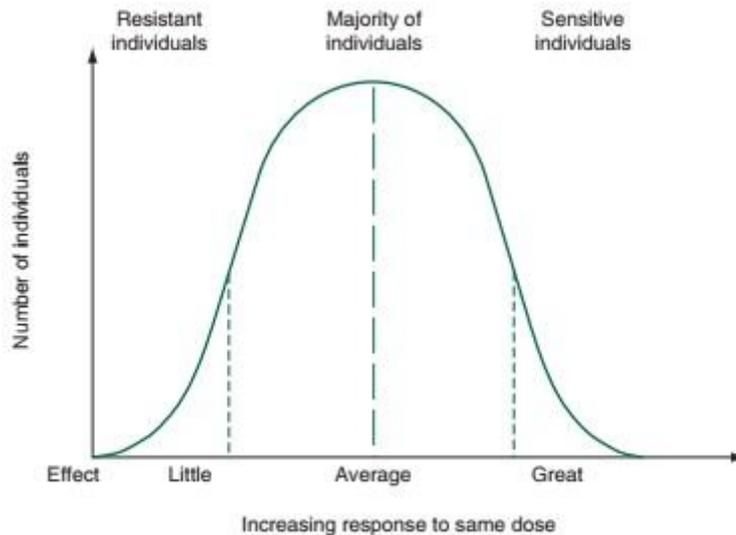


FIGURE 7.1 Drug effect in a population sample.

(MÈC). Il livello di base della concentrazione sierica nel sangue che produce effetti tossici correlati alla dose viene definito **concentrazione minima tossica** (MTC) del farmaco.

In modo ottimale, il dosaggio appropriato del farmaco dovrebbe portare a concentrazioni di farmaco nel siero del sangue superiori alla MÈC e inferiori alla MTC per il periodo di tempo in cui si desidera ottenere gli effetti del farmaco. Come

Come mostrato nella Figura per un ipotetico farmaco, la concentrazione sierica del farmaco raggiunge la MÈC 2 ore dopo la somministrazione, raggiunge il picco di concentrazione in 4 ore e scende sotto la MÈC in 10 ore. Se si volesse mantenere la concentrazione sierica del farmaco al di sopra della MÈC per un periodo più lungo, sarebbe necessaria una seconda dose a circa 8 ore.

Per alcuni farmaci, può essere necessaria una dose iniziale maggiore del solito per raggiungere il livello ematico desiderato.

Questa dose viene definita **dose di adescamento** o **dose di carico**. Le successive dosi **di mantenimento** dosi di mantenimento, simili alle dosi abituali, vengono poi somministrate secondo il regime di dosaggio per sostenere i livelli ematici di farmaco o gli effetti del farmaco desiderati. Per raggiungere il livello ematico di farmaco desiderato rapidamente, la dose di carico può essere somministrata come iniezione o liquido orale, mentre le successive dosi di mantenimento possono essere somministrate in altre forme, come compresse o capsule.

Come discusso più avanti in questo capitolo, in alcuni casi viene prescritta **una terapia a basso dosaggio** o ad **terapia a basso o ad alto dosaggio** per un particolare paziente. Inoltre, per alcuni farmaci possono essere dosi diverse a seconda che si tratti di **monoterapia**, cioè di trattamento primario, o di terapia aggiuntiva. terapia farmacologica principale, oppure come **terapia aggiuntiva**, cioè aggiuntiva o di supporto a un altro trattamento principale.

Alcuni prodotti biologici o immunologici, come i vaccini, possono essere somministrati in **dosi profilattiche** per proteggere il paziente dal contrarre una specifica malattia. Altri prodotti, come le antitossine, possono essere somministrati in **dosi terapeutiche** per contrastare una malattia dopo l'esposizione o la contrazione.

Le dosi di alcuni prodotti biologici, come l'insulina, sono espresse in **unità di attività**, derivate da metodi di dosaggio biologico.

Questo capitolo presenta i calcoli di dosaggio rilevanti per la dispensazione di forme di dosaggio prefabbricate e per la preparazione di prescrizioni composte.

Una delle responsabilità principali del farmacista è quella di verificare le dosi specificate nelle prescrizioni sulla base della conoscenza delle dosi abituali, degli intervalli di dose abituali e dei regimi di dosaggio dei farmaci prescritti.

Se si nota una dose insolita, il farmacista è eticamente tenuto a consultare il medico per assicurarsi che la dose scritta o interpretata sia quella prevista e che sia adatta al paziente e alla sua salute che sia adatta al paziente e alla condizione trattata.

Vie di somministrazione dei farmaci/dosi e forme di dosaggio

Le dosi di farmaci vengono somministrate attraverso una varietà di forme di dosaggio e vie di somministrazione. Oltre al farmaco stesso, le forme di dosaggio contengono **ingredienti farmaceutici** che forniscono le caratteristiche fisiche, i requisiti di stabilità e le caratteristiche estetiche desiderate per ottenere effetti terapeutici ottimali.

Tra gli ingredienti farmaceutici sono inclusi solventi, veicoli, conservanti, stabilizzatori, solubilizzanti, leganti, riempitivi, disintegranti, aromatizzanti, coloranti e altri, coloranti e altri.

Con gli ingredienti farmaceutici aggiunti, la quantità di un ingrediente attivo in una forma di dosaggio rappresenta solo una parte (spesso piccola) del peso o del volume totale del prodotto. Ad esempio, una compressa con 10 mg di farmaco potrebbe pesare molte volte di più a causa degli ingredienti farmaceutici aggiunti.

Misurazione della dose

Possono essere utilizzati diversi strumenti di misurazione, tra cui i bicchieri calibrati per i liquidi orali e siringhe e set endovenosi per i farmaci parenterali.

Tabella 1.1: rappresentazione delle vie di somministrazione con le relative forme farmaceutiche

ROUTE OF ADMINISTRATION	REPRESENTATIVE DOSAGE FORMS
Oral (mouth, GI tract)	Tablets, capsules, lozenges, solutions, drops, syrups, and suspensions
Sublingual (under the tongue)	Tablets
Parenteral (injection)	Solutions and suspensions
Epicutaneous/ Transdermal (skin)	Ointments, creams, powders, lotions, aerosols, and patches
Conjunctival (eye)	Solutions, suspensions, and ointments
Intranasal (nose)	Solutions, sprays, and ointments
Intrarespiratory (lungs)	Aerosols and inhalant solutions
Rectal (rectum)	Ointments, creams, suppositories, solutions, and suspensions
Vaginal (vagina)	Ointments, creams, tablets, suppositories, gels, solutions, and emulsion foams
Urethral (urethra)	Solutions and suppositories

Pratiche misure di equivalenza:

Nel *calcolo delle dosi*, farmacisti e medici valutano una capacità di 5 mL per il cucchiaino da tè e di 15 mL per il cucchiaio da tavola. Va notato che le capacità dei cucchiaini da tè domestici possono variare da 3 a 7 mL e quelle dei cucchiai possono variare da 15 a 22 mL.

HOUSEHOLD MEASURE (ABBREVIATION)	OUNCE	METRIC MEASURE
1 teaspoonful (tsp.)	≈ 1/6 fluidounce ≈	5 mL
1 tablespoonful (tbsp.)	≈ 1/2 fluidounce ≈	15 mL

Tali fattori , la viscosità e la tensione superficiale di un determinato liquido, così come la tecnica di chi lo misura, possono influenzare il volume effettivo.

Le preparazioni destinate alla somministrazione tramite cucchiaino devono essere formulate sulla base del dosaggio in unità da 5 ml. Qualsiasi contagocce, siringa, bicchiere per medicinali, o altro dispositivo utilizzato per la somministrazione di liquidi utilizzato per somministrare liquidi deve erogare 5 ml ogni volta che è indicata una calibrazione a cucchiaino. In generale, le case farmaceutiche utilizzano il cucchiaino da 5 ml e il cucchiaio da 15 ml come base per la formulazione di preparati liquidi orali.

Dosi inferiori al cucchiaino (di solito per i bambini) sono spesso indicate in etichetta come frazioni di cucchiaino, come ad esempio 1/4 o 1/2 di cucchiaino.

Occasionalmente, la *goccia* (abbreviata in *gtt*) viene utilizzata come unità di misura per piccoli volumi di farmaci liquidi. Una goccia non rappresenta una quantità definita, perchè le gocce di liquidi diversi variano notevolmente. Il contagocce ufficiale è tarato per erogare circa 20 gocce d'acqua per millilitro (cioè, 1 mL d'acqua 1 grammo o 1000 mg 50 mg [medicamente]/goccia 20 gocce).

Va tenuto presente che pochi liquidi medicinali hanno le stesse caratteristiche di superficie e di flusso dell'acqua e quindi le dimensioni delle gocce variano notevolmente da un liquido all'altro. La goccia non deve essere usata come misura per uno specifico liquido medicinale finché non è stato determinato il volume che la goccia rappresenta per quel liquido. Questa determinazione viene effettuata *calibrando* il contagocce.

Un contagocce può essere calibrato contando le gocce di un liquido che cadono in un contenitore graduato fino ad ottenere un volume misurabile fino ad ottenere un volume misurabile. Si stabilisce quindi il numero di gocce per unità di volume (ad esempio, 20 gocce/mL).

Esempio : Se un farmacista ha contato 40 gocce di un farmaco nel riempire un cilindro graduato fino a 2,5 ml, quante gocce per millilitro ha erogato il contagocce?

$$40 \text{ (gocce)}/x \text{ (gocce)} = 2,5 \text{ (mL)}/1 \text{ (mL)}$$

$$X = 16 \text{ gocce mL}$$

Calcoli generali delle dosi

Il farmacista deve spesso calcolare la dose di un farmaco, il numero di dosi o la quantità totale di farmaco da dispensare. Per questi calcoli è utile la seguente equazione *con i termini riorganizzati a seconda della risposta richiesta*. Nell'utilizzo dell'equazione, le unità di peso o di volume devono essere le stesse per la quantità totale e la dimensione della dose.

Numero di dosi= Quantità totale/Dimensione della dose

Esempi di calcolo del numero di dosi

1. *Se la dose di un farmaco è di 200 mg, quante dosi sono contenute in 10 g?*

$$\text{Number of doses} = \frac{10 \text{ g} = 10,000 \text{ mg}}{200 \text{ (mg)}} = 50 \text{ doses}$$

$$\frac{1 \text{ dose}}{200 \text{ mg}} \times \frac{1000 \text{ mg}}{1 \text{ g}} \times 10 \text{ g} = 50 \text{ doses, } \downarrow$$

2. Se viene prescritto 1 cucchiaino da tavola come dose, quante dosi sono contenute in 1 litro di farmaco?

$$\begin{aligned} 1 \text{ tablespoon} &= 15 \text{ mL} \\ 1 \text{ pint} &= 473 \text{ mL} \\ \text{Number of doses} &= \frac{473 \text{ mL}}{15 \text{ mL}} = 31.5 \text{ or } 31 \text{ doses,} \end{aligned}$$

Se la dose è di 50µg, quante dosi sono contenute in 0.02gr?

$$\begin{aligned} 0.020 \text{ g} &= 20 \text{ mg} \\ 50 \mu\text{g} &= 0.05 \text{ mg} \\ \text{Number of doses} &= \frac{20 \text{ (mg)}}{0.05 \text{ (mg)}} = 400 \text{ doses,} \end{aligned}$$

Esempi di calcolo

1. Quanti cucchiaini da tè sarebbero prescritti in ogni dose di un elisir se 180 ml contenessero 18 dosi?

$$\text{Size of dose} = \frac{180 \text{ mL}}{18} = 10 \text{ mL} = 2 \text{ teaspoonfuls,}$$

2. Quante gocce verrebbero prescritte in ogni dose di un farmaco liquido se 15 ml contenessero 60 dosi? Il contagocce calibra 32 gocce/mL.

$$\begin{aligned} 15 \text{ mL} &= 15 \times 32 \text{ drops} = 480 \text{ drops} \\ \text{Size of dose} &= \frac{480 \text{ (drops)}}{60} = 8 \text{ drops,} \end{aligned}$$

Oppure, si può risolvere con l'analisi :

$$\frac{32 \text{ drops}}{1 \text{ mL}} \times \frac{1}{60 \text{ doses}} \times 15 \text{ mL} = 8 \text{ drops/dose,}$$

Esempi di calcolo per la quantità totale di prodotto

Quantità totale= numero di dosi X dimensione della dose

1. Sono necessari circa 4 g di crema per coprire la gamba di un paziente adulto. Se un medico prescrive per un paziente affetto da eczema totale della gamba una crema da applicare due volte al giorno per 1 settimana, quale dei seguenti formati di prodotto dovrebbe essere distribuito: 15 g, 30 g o 60 g?

Numero di dosi =	2 al giorno X 7 giorni= 14
Dimensione della dose =	4 g
Quantità totale =	14 X 4 g= 56 g; quindi, 60 g di prodotto.

2. Quanti milligrammi di idrocodone bitartrato e guaifenesina (usato per la cura della tosse) saranno contenuti in ogni dose della seguente prescrizione?

Idrocodone bitartrato 0,12 g
Guaifenesina 2,4 g
Sciroppo di ciliegia qb 120 mL
Prendere 1 cucchiaino

Noi sappiamo che 1 cucchiaino = 5 mL

$120 : 5 = 24$ dosi

$0,12 \text{ g} : 24 = 0,005 \text{ g} = 5 \text{ mg}$ di idrocodone bitartrato e 2,4

$\text{g} : 24 = 0,1 \text{ g} = 100 \text{ mg}$ di guaifenesina

Opzioni di dosaggio

Terapie a basso e alto dosaggio

La somministrazione di dosi molto più piccole o molto più grandi rispetto alla *dose abituale* di un farmaco viene definita, rispettivamente, terapia *a basso* o *ad alto dosaggio*. Questa terminologia è diversa in base all'età, al peso, alla funzionalità renale o ad altri parametri specifici del paziente. L'esempio più comune di terapia a basso dosaggio è l'uso dell'aspirina in quantità di 81 mg (invece della dose abituale di 325 mg) per ridurre il rischio di infarto e ictus.

Un altro esempio è l'uso della terapia ormonale a basso dosaggio in postmenopausa, in cui vengono somministrate dosi spesso inferiori del 50% rispetto alle dosi standard.

Oppure l'uso specializzato di progestinici ad alte dosi nel trattamento dell'endometriosi.

I farmacisti devono essere consapevoli dell'uso di terapie ad alto dosaggio, pur rimanendo vigili nel proteggere i pazienti da dosi elevate non volute e dal conseguente sovradosaggio di farmaci. Una preoccupazione correlata e importante, sia per i pazienti che per i farmacisti, è l'assunzione *involontaria* di una quantità eccessiva di una particolare sostanza farmacologica. Questa circostanza si verifica più spesso quando un paziente assume più farmaci (con e senza prescrizione) che, in totale, possono superare il livello di sicurezza.

L'acetaminofene, componente di un gran numero di prodotti, è un esempio di un gran numero di prodotti, e un esempio di questo tipo di farmaco.

FONTI:

- *Fatti e confronti sui farmaci*. St. Louis, MO: Wolters Kluwer, 2008.
- *Physicians' Desk Reference*. Montvale, NJ: Medical Economics, 2008.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Manuale di dosaggio pediatrico*. 14a Ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2007.
- Semla TP, Beizer JL, Higbee MD. *Manuale di dosaggio geriatrico*. 13a Ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2008.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Manuale di informazione sui farmaci*. 15a Ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2007.
- United States Pharmacopeia 31st Rev. National Formulary 26. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2008;(1221)1:678.
- United States Pharmacopeia 31st Rev. National Formulary 26. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2008;(1221)1: 678.
- Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2008;(1101)1:578.
- Maddox RW. L'efficacia e la sicurezza della terapia ormonale a basso dosaggio. *U.S. Pharmacist* 2004;29:103-109. 9. Hernandez-Bronchud M, Molife R. Farmacologia e principi della chemioterapia ad alte dosi. In: P Lorigan e È Vanderberghe, eds. *Chemioterapia ad alte dosi: Principles and Practice*. Londra: Martin Dunitz, 2002.
- <http://www.women.webmd.com/endometriosis/high-dose-progestin-for-endometriosis>. Accesso al 5 settembre 2008.
- Rashed SM, Nolly RJ, Robinson L, et al. Variabilità del peso delle compresse di psicofarmaci suddivise con e senza punteggio. *Hospital Pharmacy* 2003;38:930-934.
- Mitchell JF, Leady MA. Forme di dosaggio orale che non dovrebbero essere schiacciate. *Farmacia ospedaliera* 2002;37:213-214.
- Prince S. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 2003;7:212.
- Beach W. College of Pharmacy. Athens, GA: University of Georgia, 2004.

Calcolo delle dosi: caratteristiche dei Pazienti

Obiettivi

Al termine di questo capitolo, lo studente sarà in grado di:

- Descrivere i fattori da considerare nella determinazione delle dosi per i pazienti pediatrici e anziani.
- Calcolare le dosi in base ai fattori età, peso e superficie corporea.
- Utilizzare tabelle di dosaggio utili per i calcoli.
- Calcolare le dosi per regimi chemioterapici singoli e combinati.

Come indicato nel capitolo precedente, la **dose abituale** di un farmaco è la quantità che normalmente produce la risposta terapeutica desiderata nella maggior parte dei pazienti di un gruppo di popolazione generale o altrimenti definito, gruppo di popolazione. L'**intervallo di dosaggio abituale** del farmaco è l'intervallo di dosaggio determinato per essere sicuro ed efficace in quello stesso gruppo di popolazione.

Questo fornisce al prescrittore delle linee guida per la scelta iniziale della dose del farmaco per un determinato paziente e la flessibilità di modificare tale dose in base alla risposta clinica del paziente.

Le dosi e i regimi posologici abituali si basano sui risultati degli studi clinici condotti durante il processo di sviluppo del farmaco e sulle informazioni cliniche raccolte dopo l'approvazione iniziale e la commercializzazione del farmaco (studi di sorveglianza *postmarketing*).

Per alcuni farmaci e per alcuni pazienti, il dosaggio del farmaco è determinato sulla base di specifici parametri del paziente.

Questi parametri includono l'età, il peso, la superficie corporea e lo stato nutrizionale e funzionale del paziente.

Tra i pazienti che richiedono un dosaggio personalizzato vi sono i neonati e altri pazienti pediatrici, i pazienti anziani con funzioni biologiche ridotte, gli individui di tutte le fasce d'età con fegato e/o fegato compromessi, con funzionalità epatica e/o renale compromessa (e quindi ridotta capacità di metabolizzare ed eliminare le sostanze metabolizzare ed eliminare le sostanze farmacologiche), i pazienti gravemente malati e i pazienti in trattamento con agenti chemioterapici altamente tossici.

Alcuni farmaci con una finestra terapeutica ristretta spesso richiedono un dosaggio personalizzato basato sulla determinazione dei livelli ematici e sul monitoraggio terapeutico.

La digossina, ad esempio, a un livello ematico compreso tra 0,9 e 2 ng/mL è considerata terapeutica, ma al di sopra di 2 ng/mL è tossica.

Pazienti pediatrici

La **pediatria** è la branca della medicina che si occupa delle malattie dei bambini dalla nascita all'adolescenza.

A causa dell'età e dello sviluppo corporeo di questa popolazione di pazienti, i gruppi inclusi sono definiti ulteriormente come segue: **neonato** (newborn), dalla nascita a 1 mese; **prima infanzia**, da 1 anno a 5 anni; **tarda infanzia**, da 6 anni a 12 anni e **adolescenza**, dai 13 ai 17 anni. Un neonato è considerato prematuro se nasce a meno di 37 settimane di gestazione.

Un neonato è considerato prematuro se è nato a meno di 37 settimane di gestazione.

Il corretto dosaggio dei farmaci nel paziente pediatrico dipende da una serie di fattori, tra cui l'età e il peso del paziente, lo stato di salute generale, le condizioni di funzioni biologiche come la respirazione e la circolazione, e lo stadio di sviluppo dei sistemi corporei per il metabolismo dei farmaci (ad esempio, gli enzimi epatici) e l'eliminazione dei farmaci) e l'eliminazione del farmaco (per esempio, il sistema renale). Nel neonato, queste funzioni biologiche e questi sistemi biologici sono poco sviluppati. La funzione renale, ad esempio, si sviluppa nell'arco dei primi 2 anni di vita. Questo fatto è particolarmente importante perché i farmaci più comunemente usati nei neonati, nei lattanti e nei bambini sono agenti antimicrobici, che vengono eliminati principalmente attraverso i reni.

Se la velocità di eliminazione dei farmaci non viene presa in considerazione in modo adeguato, potrebbe verificarsi un accumulo di farmaci nell'organismo, con conseguente sovradosaggio e tossicità. Pertanto, l'uso di dati **farmacocinetici** (cioè i tassi e l'entità dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e

dell'eliminazione dei farmaci), insieme alle caratteristiche tecnologiche del farmaco e alla risposta terapeutica del singolo paziente, forniscono un approccio razionale al calcolo del dosaggio dei farmaci in età pediatrica. Le dosi dei farmaci utilizzati in pediatria, compresi in ambito di neonatologia, possono essere reperite dalla letteratura.

Caso clinico: Ad un paziente pediatrico viene somministrato enalapril ogni 12 ore per via endovenosa per gestire l'ipertensione ed una possibile insufficienza cardiaca. Sulla base di una dose di 5 mcg/kg, il paziente riceve 55 mcg di enalapril per dose.

Il medico desidera convertire il paziente all'enalapril per via orale al dosaggio di 100 mcg/kg come singola dose giornaliera. La procedura standard prevede la frantumazione di una compressa di enalapril da 2,5 mg, la miscelazione con acqua sterile per ottenere 12,5 ml e la somministrazione della dose appropriata con un dosatore orale calibrato. Calcolare la dose, in millilitri, da somministrare a questo paziente.

Pazienti geriatrici

Sebbene il termine "anziano" sia soggetto a diverse definizioni in relazione all'età, è chiaro che le capacità funzionali della maggior parte dei sistemi d'organo diminuiscono durante l'età adulta, e con l'avanzare dell'età si verificano importanti cambiamenti nella risposta ai farmaci.

Oltre alle condizioni mediche che colpiscono tutti i gruppi di età, alcune condizioni sono particolarmente comuni negli anziani, tra cui l'osteoartrite degenerativa, l'insufficienza cardiaca congestizia, l'insufficienza venosa e arteriosa, l'ictus, l'incontinenza urinaria, il carcinoma prostatico, il parkinsonismo e la malattia di Alzheimer. Molti pazienti anziani hanno patologie coesistenti che richiedono terapie con più farmaci.

I farmaci negli anziani sono prescritti non solo per alleviare i sintomi e gestire le malattie per migliorare le funzioni corporee, migliorare la qualità della vita e prolungare la sopravvivenza.

La maggior parte delle funzioni fisiologiche legate all'età raggiungono il picco prima dei 30 anni, con un successivo graduale declino lineare. Le riduzioni delle capacità e delle funzioni fisiologiche sono cumulative e diventano più profonde con l'età. La funzione renale è una considerazione importante nel dosaggio dei farmaci negli anziani, perché la riduzione della funzione comporta una minore eliminazione dei farmaci. Il flusso sanguigno renale diminuisce di circa l'1% all'anno dopo i 30 anni, rendendo il declino cumulativo nella maggior parte delle persone di 60-70 anni, circa il 30-40%, un valore che è ancora maggiore nelle persone anziane.

Poiché la ridotta funzionalità renale aumenta la possibilità di livelli tossici di farmaci nell'organismo e di effetti avversi, il dosaggio iniziale dei farmaci nel paziente anziano spesso riflette una variazione al ribasso rispetto alla dose abituale per gli adulti.

È inoltre frequente la necessità di un aggiustamento del dosaggio o di cambiare il farmaco a causa di effetti avversi o di risultati terapeutici insoddisfacenti.

I parametri farmacocinetici sono importanti nel dosaggio di alcuni farmaci nel paziente anziano.

Esiste una serie di altre caratteristiche comuni dell'uso di farmaci negli anziani, tra cui l'uso a lungo termine di farmaci di mantenimento; la necessità di una terapia multifarmacologica, con la conseguente maggiore possibilità di interazioni farmacologiche ed effetti avversi, e le difficoltà di compliance del paziente.

Quest'ultima è spesso dovuta a un deterioramento della capacità cognitiva, alla confusione sui vari schemi di dosaggio dei farmaci di dosaggio di più farmaci, depressione o apatia o altri fattori sociali.

Considerazioni nella determinazione della dose per i pazienti anziani

La determinazione della dose per i pazienti anziani richiede spesso la considerazione di alcuni o tutti i seguenti elementi:

- La terapia viene spesso iniziata con una dose per adulti inferiore al normale;
- Può essere necessario un aggiustamento della dose in base alla risposta terapeutica;
- Le condizioni fisiche del paziente possono determinare la dose del farmaco e la via di somministrazione impiegato;
- La dose può essere determinata, in parte, dal peso, dalla superficie corporea, dallo stato di salute e da fattori farmacocinetici;
- La terapia farmacologica concomitante può influire sull'efficacia del farmaco/dose;
- La dose di un farmaco può produrre effetti avversi indesiderati e influenzare la compliance del paziente;

- I regimi di dosaggio complessi della terapia con più farmaci possono influire sulla compliance del paziente.

Forme farmaceutiche applicabili a pazienti pediatrici e geriatrici

Nella popolazione generale, le forme farmaceutiche solide, come le compresse e le capsule, sono preferite per la somministrazione orale dei farmaci per la loro facilità di somministrazione, della pronta identificazione, facile maneggiabilità e del minor costo rispetto ad altre forme di dosaggio.

Tuttavia, le forme di dosaggio solide sono spesso difficili o impossibili da deglutire per i pazienti pediatrici, geriatrici o disfagici. In questi casi, si preferiscono forme liquide, come soluzioni orali, sciroppi, sospensioni e gocce. Un vantaggio delle forme liquide è che la dose può essere facilmente aggiustata cambiando il volume del liquido somministrato. Se necessario, le forme liquide dei farmaci possono essere somministrate tramite un tubo di alimentazione orale. Le compresse masticabili e le forme solide in gel che si sciolgono in bocca sono spesso utilizzate anche per i pazienti pediatrici e anziani.

Dosaggio del farmaco in base all'età

L'età del paziente è un elemento da tenere in considerazione nella determinazione del dosaggio del farmaco. Come affermato in precedenza, i neonati hanno funzioni epatiche e renali immature che influenzano la risposta al farmaco. Gli anziani, oltre alla diminuzione della funzionalità degli organi, hanno spesso problemi di patologie concomitanti e una maggiore sensibilità ai farmaci.

Attualmente, quando l'età viene presa in considerazione per determinare il dosaggio di un farmaco con indice terapeutico basso, viene utilizzato generalmente insieme a un altro fattore, come il peso. Questo è semplificato nella Tabella 1, in cui la dose del farmaco digossina è determinata da una combinazione di età e peso del paziente.

Esempi di calcolo della dose in base all'età

Un farmaco da banco per la tosse contiene 120 mg di destrometorfano in un flacone da 60 ml di prodotto. L'etichetta indica una dose da 11 a 2 cucchiaini per un bambino di 6 anni. Quanti milligrammi di destrometorfano sono contenuti nella dose del bambino?

TABELLA 1. CALCOLO DEI DOSAGGI PEDIATRICI DI DIGOSSINA IN BASE ALL'ETÀ E AL PESO

AGE	DIGOXIN DOSE ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Premature	15 to 25
Full term	20 to 30
1 to 24 months	30 to 50
2 to 5 years	25 to 35
5 to 10 years	15 to 30
Over 10 years	8 to 12

$$\begin{aligned} 11:2 \text{ cucchiaini} &= 7,5 \text{ mL} \quad 60 \\ \text{mL}:120 \text{ mg} &= 7,5 \text{ mL}: x \text{ mg} \\ x &= 15 \text{ mg di destrometorfano} \end{aligned}$$

Sulla base dei dati riportati nella Tabella 1, calcolare l'intervallo di dosaggio della digossina per un neonato di 20 mesi di 6,8 kg.

$$\begin{aligned} \frac{30 \mu\text{g}}{x \mu\text{g}} &= \frac{1 \text{ kg}}{6,8 \text{ kg}} & \frac{50 \mu\text{g}}{x \mu\text{g}} &= \frac{1 \text{ kg}}{6,8 \text{ kg}} \\ x &= 204 \mu\text{g} & x &= 340 \mu\text{g} \end{aligned}$$

Intervallo di dose, da 204 a 340 g,

Si ricorda che per l'uso pediatrico, le dosi si basano generalmente su gruppi di età, ad esempio da 2 a 6 anni, da 6 a 12 anni e oltre 12 anni. Per i bambini di età pari o inferiore a 2 anni, la raccomandazione dell'etichetta generalmente indica "consultare il medico".

Focus “Keep in Mind”:

Un'equazione utile per il calcolo della dose in base al peso corporeo è la seguente:

$$\text{Dose del paziente (mg)} = \text{Peso del paziente (kg)} \times \text{Dose del farmaco (mg)/1 (kg)}$$

Questa equazione si basa su una dose di farmaco in mg/kg e sul peso del paziente in chilogrammi. Quando vengono fornite o si vogliono raggiungere unità di misura diverse, queste possono essere sostituite nell'equazione, purchè i termini utilizzati siano coerenti.

Il peso del paziente è un fattore importante nel dosaggio, poichè le dimensioni del corpo influenzano la concentrazione del farmaco nei fluidi corporei e nel suo sito d'azione.

Esempi di calcolo della dose in base al peso corporeo

Le dosi della maggior parte dei farmaci in base al peso corporeo sono convenientemente espresse in termini di *mg/kg*, poichè le dosi della maggior parte dei farmaci sono somministrate in milligrammi. Tuttavia, questo non è sempre così. A seconda del farmaco, della forma di dosaggio e/o della via di somministrazione, le dosi di alcuni farmaci sono espresse in altre unità di misura, come microgrammi o millilitri per chilo o chilogrammo di peso corporeo.

1. *La dose iniziale abituale di clorambucile è di 150 mcg/kg di peso corporeo. Quanti milligrammi devono essere somministrati a una persona che pesa 69,8 kg? Ricordiamo che :*

$$150 \text{ mcg} = 0,15 \text{ mg}$$

$$\text{Dose del paziente (mg)} = 69,8 \times 0,15 \text{ mg} = 10,47 \text{ mg di clorambucile}$$

2. *La dose abituale di sulfisoxazolo per i neonati di età superiore ai 2 mesi e per i bambini è di 60-75 mg/kg di peso corporeo. Quale sarebbe l'intervallo abituale per un bambino che pesa 44 kg?*

$$\begin{array}{l} 60 \text{ mg/kg} \times 20 \text{ kg} = 1200 \text{ mg} \\ 75 \text{ mg/kg} \times 20 \text{ kg} = 1500 \text{ mg} \end{array}$$

Pertanto, l'intervallo di dosaggio sarebbe compreso tra 1200 e 1500 mg.

CASO clinico : Un farmacista ospedaliero è consultato per calcolare la quantità di un'iniezione da somministrare ad un paziente pediatrico. Calcolare la quantità di un'iniezione da somministrare a un paziente pediatrico. La dose giornaliera dell'iniezione per il peso del bambino è indicata in 15 mg/kg/giorno, divisi in tre somministrazioni. Il bambino pesa 10 kg. L'iniezione contiene 5 mg/mL del farmaco prescritto.

Quanti millilitri di iniezione devono essere somministrati?

Tablelle di dosaggio

Per alcuni farmaci dosati in base al peso o alla superficie corporea, in letteratura sono presenti le tabelle di dosaggio da supporto per il medico e il farmacista. Un esempio è presentato dalla tabella sotto riportata

Tabelle di dosaggio

2

TABLE 8.2 DOSING BY BODY WEIGHT FOR A HYPOTHETICAL DRUG

BODY WEIGHT		TOTAL mg/DAY	
KILOGRAMS	POUNDS	1 mg/kg	2 mg/kg
40	88	40	80
50	110	50	100
60	132	60	120
70	154	70	140
80	176	80	160
90	198	90	180
100	220	100	200

Dosaggio del farmaco in base all'area di superficie corporea

Il metodo dell'*area di superficie corporea (BSA)* per calcolare le dosi di farmaco è ampiamente utilizzato per due tipi di gruppi di pazienti: i pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia e i pazienti pediatrici, con l'eccezione generale dei neonati, il cui dosaggio è determinato in base al peso e da una serie di fattori biochimici, fisiologici, funzionali, patologici e immunologici.

La Tabella 2 mostra la relazione *approssimativa* tra il peso corporeo e l'area della superficie corporea, in metri quadrati (m^2), in base alle dimensioni medie del corpo. Si ritiene che l'adulto medio abbia una BSA di $1,73 m^2$. Quindi, leggendo tabella, una persona con una BSA di $1,30$ (o circa il 75% di quella dell'adulto medio) riceverebbe circa il 75% della dose per adulti.

Esempi di calcolo della dose in base alla superficie corporea

Un'equazione utile per il calcolo della dose in base alla BSA è la seguente:

$$\text{Dose del paziente} = (\text{BSA del paziente } (m^2) / 1,73 m^2) \times \text{Dose del farmaco (mg)}$$

Se la dose di un farmaco per un adulto è di $100 mg$, calcolare la dose approssimativa per un bambino con una BSA di $0,83 m^2$, risolviamo in questo modo :

$$\text{Dose per bambini} = \frac{0,83 m^2}{1,73 m^2} \times 100 mg = 47,97 \text{ or } 48 mg,$$

- (a) Secondo la Tabella 2, una BSA di $0,83 m^2$ rappresenta il 48% della BSA media di un adulto di $1,73 m^2$; pertanto, la dose per i bambini sarebbe il 48% della dose abituale per gli adulti:

$$100 mg \times 0,48 = 48\text{-mg} \text{ dose per un paziente pediatrico}$$

Tabelle di dosaggio

Per alcuni farmaci possono essere fornite tabelle di dosaggio per determinare la dose approssimativa in base alla superficie corporea del paziente. La Tabella 3 presenta un esempio per un ipotetico farmaco

Tabella 3

TABLE 3 | APPROXIMATE RELATION OF SURFACE AREA AND WEIGHTS OF INDIVIDUALS OF AVERAGE BODY DIMENSION

KILOGRAMS	SURFACE AREA IN SQUARE METERS	PERCENTAGE OF ADULT DOSE*
2	0.15	9
3	0.20	11.5
4	0.25	14
5	0.29	16.5
6	0.33	19
7	0.37	21
8	0.40	23
9	0.43	25
10	0.46	27
15	0.63	36
20	0.83	48
25	0.95	55
30	1.08	62
35	1.20	69
40	1.30	75
45	1.40	81
50	1.51	87
55	1.58	91

Esempio : Utilizzando la Tabella 4 sotto riportata occorre trovare la dose dell'ipotetico farmaco essendo la posologia di 300 mg/m² per un bambino che ha una BSA di 1,25 m².

Dai calcoli: $300 \text{ mg/m}^2 \times 1,25 \text{ m}^2 = 375 \text{ mg}$ di dose

Tabella 4

TABLE 8.4 | PEDIATRIC DOSING GUIDELINE FOR A HYPOTHETICAL DRUG BASED ON BSA

PATIENT'S BSA (m ²)	DOSE LEVEL			
	250 mg/m ² DOSE	300 mg/m ² DOSE	350 mg/m ² DOSE	400 mg/m ² DOSE
0.25	62.5 mg	75 mg	87.5 mg	100 mg
0.50	125 mg	150 mg	175 mg	200 mg
1.00	250 mg	300 mg	350 mg	400 mg
1.25	312.5 mg	375 mg	437.5 mg	500 mg
1.50	375 mg	450 mg	525 mg	600 mg

Focus "Keep in Mind":

Dose basata sulla superficie corporea

Un'equazione utile per il calcolo della dose in base alla superficie corporea è la seguente: *Dose del paziente = (BSA del paziente (m²) / 1,73 m²) x Dose del farmaco (mg)*

Se è necessario determinare la BSA di un paziente, si può utilizzare la seguente equazione:

$$\text{Patient's BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Patient's height (cm)} \times \text{Patient's weight (kg)}}{3600}}$$

Esempio:

Se la dose di un farmaco è di 5 mg/m², quale sarebbe la dose per un paziente con una BSA di 1,9 m²?

$$5 \text{ mg} \times 1.9 = 9.5 \text{ mg}$$

Considerazioni sul dosaggio delle terapie chemioterapiche

TABLE 8.5 PARENTERAL DOSAGE SCHEDULE FOR A HYPOTHETICAL DRUG BASED ON PATIENT AGE AND CONDITION BEING TREATED

	DOSE	ROUTE	FREQUENCY
Adults			
Urinary tract infection	250 mg	IV or IM	q12h
Bone and joint infections	2 g	IV	q12h
Pneumonia	500 mg–1 g	IV or IM	q8h
Mild skin infections	500 mg–1 g	IV or IM	q8h
Life-threatening infections	2 g	IV	q8h
Lung infections (normal kidney function)	30–50 mg/kg (NMT 6 g/day)	IV	q8h
Neonates (up to 1 month)	30 mg/kg	IV	q12h
Infants and Children (1 month to 12 years)	30–50 mg/kg (NMT 6g/day)	IV	q8h

Spesso si ricorre alla **terapia combinata**, con più di una modalità di trattamento inclusa nel piano di cura del paziente (ad esempio, radioterapia e chemioterapia).

Quasi tutti gli agenti chemioterapici agiscono distruggendo le cellule tumorali attraverso il loro effetto sulla sintesi o sulla funzione del DNA.

Le principali categorie di agenti chemioterapici comprendono agenti alchilanti, antimetaboliti, alcaloidi vegetali, antibiotici antitumorali e ormoni steroidei. Il più delle volte gli agenti chemioterapici vengono somministrati per via orale, per iniezione endovenosa o per infusione endovenosa continua tuttavia, a seconda delle necessità, vengono utilizzate altre vie di somministrazione, tra cui iniezione intraarteriosa (arteria), intratecale (colonna vertebrale) o intramuscolare, o somministrazione in un sito specifico, come il polmone (intrapleurico), l'addome (intra peritoneale), la pelle (topico), o altri.

Gli schemi chemioterapici spesso includono *regimi a due agenti*, *regimi a tre agenti* e *regimi a quattro agenti*. La chemioterapia antitumorale è unica per i seguenti aspetti:

- Riguarda protocolli di terapia consolidati, oppure può comportare l'uso di farmaci sperimentali nell'ambito di uno studio clinico.
- Le combinazioni di farmaci possono essere somministrate per la stessa via di somministrazione o per vie diverse, spesso per via orale e/o endovenosa. spesso per via orale e/o endovenosa.
- I farmaci possono essere somministrati in modo concomitante o alternato nello stesso giorno o in giorni diversi durante un ciclo di trattamento (ad esempio, 28 giorni). I giorni di trattamento seguono generalmente un formato prescritto di istruzioni scritte, con *D* per "giorno", seguito dal giorno o dai giorni di trattamento durante un ciclo, con un trattino (-) che significa "a" e una virgola (,) che significa "e".

Quindi, *D 1-4* significa "giorni da 1 a 4" e *D1,4* significa "giorni 1 e 4".

- I farmaci utilizzati nella chemioterapia combinata spesso rientrano in un regime standard di farmaco/dosaggio identificati da abbreviazioni o *acronimi*. Per esempio:
- un trattamento per il cancro alla vescica denominato MVAC consiste in metotrexato vinblastina doxorubicina (o actinomycin) cisplatino;
- un trattamento per il cancro del colon-retto chiamato FU/LU consiste in fluorouracile leucovorin;

- un trattamento per il cancro del polmone chiamato PC consiste in paclitaxel carboplatino;

Oltre all'uso di abbreviazioni per i regimi terapeutici, i farmaci stessi sono comunemente abbreviati negli ordini di medicazione, come MTX per "metotrexato", DOX per "doxorubicina", VLB per "vinblastina" e CDDP per "cisplatino".

Gli agenti chemioterapici vengono solitamente dosati in base al peso corporeo o alla superficie corporea. Spesso, le dosi di farmaco indicate nei regimi standard devono essere ridotte, in base alla ridotta funzionalità renale o epatica di un determinato paziente e, quindi, alla sua capacità di metabolizzare ed eliminare i farmaci dall'organismo.

Per aiutare a prevenire gli errori nella chemioterapia, i farmacisti devono interpretare correttamente le prescrizioni mediche e seguire i regimi di dosaggio individualizzati, calcolare le dosi di ciascun farmaco prescritto e dispensare le forme di dosaggio appropriate e le quantità richieste.

Esempi di calcolo

A. Regime: VC13

Ciclo: 28 d; ripetere per 2-8 cicli Vinorelbina, 25 mg/m², IV, D 1,8,15,22 Cisplatino, 100 mg/m², IV, D 1.

Per ciascuna delle due sostanze vinorelbina e cisplatino, calcolare la dose endovenosa totale per ciclo per un paziente di altezza pari a 1 metro e 80 e di peso pari a 1,5 kg (BSA = 2,00 m²)

Calcolare la quantità di ciascun farmaco nel regime di trattamento:

Vinorelbina: $25 \text{ mg} \times 2,00 \text{ (BSA)} \times 4 \text{ (giorni di trattamento)} = 200 \text{ mg}$, Cisplatino: $100 \text{ mg} \times 2,00 \text{ (BSA)} \times 1 = 200 \text{ mg}$,

B. Regime: CMF10

Ciclo: 28 d

Ciclofosfamide, 100 mg/m²/d po, D 1-14.

Metotrexato, 40 mg/m², IV, D 2,8.

Fluorouracile, 600 mg/m², IV, D 1,8.

Calcolare la dose totale del ciclo di ciclofosfamide, metotrexato e fluorouracile per un paziente con una BSA di 1,5 m².

Ciclofosfamide: $100 \text{ mg} \times 1,5 \text{ (BSA)} \times 14 \text{ (giorni)} = 2100 \text{ mg} = 2,1 \text{ g}$, Metotrexato: $40 \text{ mg} \times 1,5 \times 2 = 120 \text{ mg}$,

Fluorouracile: $600 \text{ mg} \times 1,5 \times 2 = 1800 \text{ mg} = 1,8 \text{ g}$

Soluzioni isotoniche

Obiettivi

Al termine di questo capitolo, lo studente sarà in grado di:

- Distinguere i termini *isosmotico*, *isotonico*, *ipertonico* e *ipotonico*.
- Applicare i principi chimico-fisici nel calcolo delle soluzioni isotoniche.
- Eseguire i calcoli necessari per la preparazione di ricette composte isotoniche.

- Definire l'equazione del tampone e applicarla nei calcoli.

Quando un solvente passa attraverso una membrana semipermeabile da una soluzione diluita a una più concentrata, le concentrazioni si equivalgono e il fenomeno è noto come **osmosi**.

La pressione responsabile di questo fenomeno è detta **pressione osmotica** e varia a seconda della natura del soluto.

Se il soluto è un non elettrolita, la sua soluzione contiene solo molecole e la pressione osmotica varia con la concentrazione del soluto.

Se il soluto è un elettrolita, la sua soluzione contiene ioni e la pressione osmotica varia con la concentrazione del soluto, sia con il suo grado di dissociazione.

Come la pressione osmotica, anche le altre **proprietà colligative** delle soluzioni, *la pressione di vapore, il punto di ebollizione e il punto di congelamento*, dipendono dal numero di particelle in soluzione. Pertanto, queste proprietà sono quindi interconnesse e una variazione di una qualsiasi di esse comporta una corrispondente variazione delle altre.

Due soluzioni che hanno la stessa pressione osmotica sono definite **isosmotiche**. Molte soluzioni destinate a essere mescolate con i fluidi corporei sono progettate per avere la stessa pressione osmotica per un maggiore comfort, efficacia e sicurezza del paziente. Una soluzione che ha la stessa pressione osmotica di uno specifico è definita **isotonica** con *quel* fluido corporeo specifico. Le soluzioni con una pressione osmotica *inferiore* a quella di un fluido corporeo sono definite **ipotoniche**, mentre quelle che hanno una pressione osmotica *più alta* sono dette **ipertoniche**. Forme di dosaggio farmaceutiche destinate a essere aggiunte direttamente al sangue o mescolate ai fluidi biologici di occhi, naso e intestino sono di principale interesse per il farmacista nella loro preparazione e applicazione clinica.

Considerazioni cliniche sulla tonicità

È generalmente accettato che per la somministrazione oftalmica e parenterale, le soluzioni isotoniche siano isotoniche sono meglio tollerate dal paziente rispetto a quelle agli estremi dell'ipo- e dell'ipertonicità. Con la somministrazione di una soluzione isotonica, si verifica un'omeostasi con i fluidi intracellulari dell'organismo. Pertanto, *nella maggior parte dei casi*, si preferiscono preparazioni isotoniche o quasi. Tuttavia, esistono eccezioni, come nei casi in cui le soluzioni ipertoniche vengono utilizzate per "aspirare" i fluidi dai tessuti edematosi e nella soluzione somministrata.

La maggior parte delle preparazioni oftalmiche è formulata in modo da essere isotonica, o approssimativamente isotonica, per duplicare le lacrime oftalmiche per il comfort del paziente. Queste soluzioni sono inoltre preparate e tamponate a un pH appropriato, sia per ridurre la probabilità di irritazione dei tessuti oculari sia per mantenere la stabilità delle preparazioni. Le iniezioni che non sono isotoniche devono essere somministrate lentamente e in piccole quantità per minimizzare l'irritazione dei tessuti, il dolore e lo squilibrio dei fluidi cellulari. La tonicità delle iniezioni di piccolo volume è generalmente irrilevante quando viene aggiunta a infusioni parenterali di grandi volumi a causa della presenza di sostanze toniche, come il cloruro di sodio o il destrosio, nell'infusione di grandi volumi, che servono a regolare la tonicità del piccolo volume aggiunto.

Le infusioni endovenose, che sono ipotoniche o ipertoniche, possono avere profondi effetti avversi perché sono generalmente somministrate in grandi volumi. Grandi volumi di infusioni **ipertoniche contenenti** destrosio, ad esempio, possono provocare iperglicemia, diuresi osmotica ed eccessiva perdita di elettroliti.

Infusioni eccessive di liquidi **ipotonici** possono provocare l'emolisi osmotica dei globuli rossi e superare i limiti superiori della capacità dell'organismo di assorbire in modo sicuro liquidi in eccesso.

Anche i liquidi isotonici, se infusi per via endovenosa in volumi eccessivi o a velocità eccessive, possono essere deleteri a causa del sovraccarico di liquidi immessi nel sistema circolatorio dell'organismo.

La procedura per il *calcolo delle soluzioni isotoniche con equivalenti di cloruro di sodio* può essere come segue:

Fase 1. Calcolare la quantità (in grammi) di cloruro di sodio rappresentata dagli ingredienti della ricetta. Moltiplicare la quantità (in grammi) di ogni sostanza per il suo equivalente in cloruro di sodio. equivalente di cloruro di sodio.

Fase 2. Calcolare la quantità (in grammi) di cloruro di sodio, da solo, che sarebbe contenuta in una soluzione isotonica del volume specificato nella prescrizione, ovvero *la quantità di cloruro di sodio in una soluzione allo 0,9%. cloruro di sodio in una soluzione allo 0,9% del volume specificato.* (Tale soluzione conterrebbe 0,009 g/mL).

Fase 3. Sottrarre la quantità di cloruro di sodio rappresentata dai altri componenti della ricetta (Fase 1) dalla quantità di cloruro di sodio, da sola, che sarebbe rappresentata nel volume specifico di una soluzione isotonica (Fase 2). La risposta rappresenta la quantità (in grammi) di cloruro di sodio da aggiungere per ottenere la soluzione isotonica. cloruro di sodio da aggiungere per rendere la soluzione isotonica.

Fase 4. Se per la preparazione di una soluzione isotonica viene utilizzato un agente diverso dal cloruro di sodio, come l'acido bórico, il destrosio o il nitrato di potassio, per rendere isotonica una soluzione, dividere la quantità di cloruro di sodio (passaggio 3) per l'equivalente di cloruro di sodio dell'altra sostanza.

Esempi di calcolo del fattore i

Il solfato di zinco è un elettrolita a 2 ioni, che si dissocia al 40% in una certa concentrazione. Calcolare il suo fattore di dissociazione (i).

Sulla base di una dissociazione del 40%, 100 particelle di solfato di zinco produrranno:

40 ioni zinco

40 ioni solfato

60 particelle non associate oppure 140 particelle

Poiché 140 particelle rappresentano 1,4 volte il numero di particelle presenti prima della dissociazione, il fattore di dissociazione (i) è pari a 1,4,

Il cloruro di zinco è un elettrolita a 3 ioni, che si dissocia all'80% a una certa concentrazione. Calcolare il suo fattore di dissociazione (i).

Sulla base di una dissociazione dell'80%, 100 particelle di cloruro di zinco produrranno:

80 ioni di zinco

80 ioni di cloruro

80 ioni di cloruro

20 particelle non dissociate o 260 particelle.

Poiché 260 particelle rappresentano 2,6 volte il numero di particelle presenti prima della dissociazione, il fattore di dissociazione (i) è 2,6.

TABLE 11.1 SODIUM CHLORIDE EQUIVALENTS (E VALUES)

SUBSTANCE	MOLECULAR WEIGHT	IONS	<i>f</i>	SODIUM CHLORIDE EQUIVALENT (E VALUE)
Antazoline phosphate	363	2	1,8	0,16
Antipyrine	188	1	1,0	0,17
Atropine sulfate-H ₂ O	695	3	2,6	0,12
Benacinate hydrochloride	345	2	1,8	0,17
Benzalkonium chloride	360	2	1,8	0,16
Benzyl alcohol	108	1	1,0	0,30
Boric acid	61,8	1	1,0	0,52
Chloramphenicol	323	1	1,0	0,10
Chlorobutanol	177	1	1,0	0,24
Chlortetracycline hydrochloride	515	2	1,8	0,11
Cocaine hydrochloride	340	2	1,8	0,16
Cromolyn sodium	512	2	1,8	0,11
Cyclopentolate hydrochloride	328	2	1,8	0,18
Demecarium bromide	717	3	2,6	0,12
Dextrose (anhydrous)	180	1	1,0	0,18
Dextrose-H ₂ O	198	1	1,0	0,16
Dipivefrin hydrochloride	388	2	1,8	0,15
Ephedrine hydrochloride	202	2	1,8	0,29
Ephedrine sulfate	429	3	2,6	0,23
Epinephrine bitartrate	333	2	1,8	0,18
Epinephryl borate	209	1	1,0	0,16
Eucatropine hydrochloride	328	2	1,8	0,18
Fluorescein sodium	376	3	2,6	0,31
Glycerin	92	1	1,0	0,34
Homatropine hydrobromide	356	2	1,8	0,17
Hydroxyamphetamine hydrobromide	232	2	1,8	0,25
Idoxuridine	354	1	1,0	0,09
Lidocaine hydrochloride	289	2	1,8	0,22
Mannitol	182	1	1,0	0,18
Morphine sulfate-5H ₂ O	759	3	2,6	0,11
Naphazoline hydrochloride	247	2	1,8	0,27
Oxymetazoline hydrochloride	297	2	1,8	0,20
Oxytetracycline hydrochloride	497	2	1,8	0,12
Phenacaine hydrochloride	353	2	1,8	0,20
Phenobarbital sodium	254	2	1,8	0,24
Phenylephrine hydrochloride	204	2	1,8	0,32
Physostigmine salicylate	413	2	1,8	0,16
Physostigmine sulfate	649	3	2,6	0,13
Pilocarpine hydrochloride	245	2	1,8	0,24
Pilocarpine nitrate	271	2	1,8	0,23
Potassium biphosphate	136	2	1,8	0,43
Potassium chloride	74,5	2	1,8	0,76
Potassium iodide	166	2	1,8	0,34
Potassium nitrate	101	2	1,8	0,58
Potassium penicillin G	372	2	1,8	0,18
Procaine hydrochloride	273	2	1,8	0,21
Proparacaine hydrochloride	331	2	1,8	0,18
Scopolamine hydrobromide-3H ₂ O	438	2	1,8	0,12
Silver nitrate	170	2	1,8	0,33
Sodium bicarbonate	84	2	1,8	0,65
Sodium borate-10H ₂ O	381	5	4,2	0,42

(continued)

TABLE 11.1 continued

SUBSTANCE	MOLECULAR WEIGHT	IONS	<i>f</i>	SODIUM CHLORIDE EQUIVALENT (E VALUE)
Sodium carbonate	106	3	2,6	0,30
Sodium carbonate-H ₂ O	134	3	2,6	0,68
Sodium chloride	58	2	1,8	1,00
Sodium citrate-2H ₂ O	296	4	3,4	0,38
Sodium iodide	150	2	1,8	0,39
Sodium lactate	112	2	1,8	0,52
Sodium phosphate, dibasic, anhydrous	142	3	2,6	0,53
Sodium phosphate, dibasic-7H ₂ O	288	3	2,6	0,29
Sodium phosphate, monobasic, anhydrous	120	2	1,8	0,49
Sodium phosphate, monobasic-H ₂ O	138	2	1,8	0,42
Tetracaine hydrochloride	301	2	1,8	0,18
Tetracycline hydrochloride	481	2	1,8	0,12
Tetrahydrozoline hydrochloride	237	2	1,8	0,25
Timolol maleate	432	2	1,8	0,14
Tabramycin	468	1	1,0	0,07
Tropicamide	284	1	1,0	0,11
Urea	60	1	1,0	0,59
Zinc chloride	136	3	2,6	0,62
Zinc sulfate-7H ₂ O	288	2	1,4	0,15

Esempi di calcolo del cloruro di sodio equivalente

Il cloruro di sodio equivalente di una sostanza può essere calcolato come segue:

$$\frac{\text{Molecular weight of sodium chloride}}{\text{i Factor of sodium chloride}} \times \frac{\text{i factor of the substance}}{\text{Molecular weight of the substance}} = \text{Sodium chloride equivalent}$$

1. Il cloridrato di papaverina (m.w. 376) è un elettrolita a 2 ioni, che si dissocia all'80% in una data concentrazione. Calcolare l'equivalente in cloruro di sodio.

Poiché la papaverina cloridrato è un elettrolita a 2 ioni che si dissocia all'80%, il suo fattore *i* è 1,8.

$$\frac{58.5}{1.8} \times \frac{1.8}{376} = 0.156, \text{ or } 0.16,$$

2. Calcolare il cloruro di sodio equivalente per la glicerina, un non elettrolita con un peso molecolare di 92, Glicerina, fattore i 1,0

$$\frac{58.5}{1.8} \times \frac{1.0}{92} = 0.35,$$

3. Calcolare l'equivalente in cloruro di sodio per il timololo maleato, che si dissocia in due ioni e ha un peso molecolare di 3232,2 milioni di euro. ha un peso molecolare di 432
Timololo maleato, fattore i 1,8

$$\frac{58.5}{1.8} \times \frac{1.8}{432} = 0.14,$$

4. Calcolare l'equivalente in cloruro di sodio per la fluoresceina sodica, che si dissocia in tre ioni e ha un peso molecolare di 367.
Fluoresceina sodica, fattore i 2,6

$$\frac{58.5}{1.8} \times \frac{2.6}{367} = 0.23,$$

Esempi di calcolo dell'agente tonico richiesto

1. Quanti grammi di cloruro di sodio devono essere utilizzati per la composizione della seguente ricetta?

Pr	Pilocarpina nitrato Cloruro di sodio Acqua purificata e sol. isotonica. Sig. Per l'occhio.	0,3 g q.s. 30 mL
-----------	---	---------------------

Fase 1. $0,23 \times 0,3 \text{ g} = 0,069 \text{ g}$ di cloruro di sodio rappresentato dal nitrato di pilocarpina.

Fase 2. $30 \times 0,009 = 0,270 \text{ g}$ di cloruro di sodio in 30 mL di una soluzione isotonica di cloruro di sodio soluzione isotonica di cloruro di sodio

Fase 3. $0,270 \text{ g}$ (dalla Fase 2)

- $0,069 \text{ g}$ (dal passaggio 1)

= $0,201 \text{ g}$ di cloruro di sodio da utilizzare

2. Quanti grammi di acido borico devono essere utilizzati per la composizione della seguente ricetta?

PR. Fenacaina cloridrato 1%

Clorobutanolo 1/2%

Acido borico q.s. Acqua

depurata ad 60

Fare isoton. sol.

Una goccia in ciascun occhio.

La prescrizione prevede 0,6 g di fenacaina cloridrato e 0,3 g di clorobutanolo.

Fase 1. $0,20 \times 0,6 \text{ g} = 0,120 \text{ g}$ di cloruro di sodio rappresentato da fenacaina cloridrato
 $0,24 \times 0,3 \text{ g} = 0,072 \text{ g}$ di cloruro di sodio rappresentato da clorobutanolo

Totale: 0,192 g di cloruro di sodio rappresentato da entrambi gli ingredienti

Fase 2. $60 \times 0,009 = 0,540 \text{ g}$ di cloruro di sodio in 60 mL di soluzione isotonica di cloruro di sodio soluzione isotonica di cloruro di sodio

Fase 3. 0,540 g (dalla fase 2)
- 0,192 g (dal passaggio 1)
= 0,348 g di cloruro di sodio necessari per rendere isotonica la soluzione

Ma poiché la ricetta prevede l'uso di acido borico:

Fase 4. $0,348 \text{ g} : 0,52$ (cloruro di sodio equivalente all'acido borico) = 0,669 g di acido borico da usare

Uso di una soluzione isotonica di cloruro di sodio per preparare altre soluzioni isotoniche

Una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% p/v può essere utilizzata per comporre soluzioni isotoniche di altre sostanze stupefacenti come segue:

Fase 1. Calcolare la quantità di sostanza stupefacente necessaria come richiesto dalla ricetta medica.

Fase 2. Utilizzare la seguente equazione per calcolare il volume d'acqua necessario per rendere isotonica una soluzione della sostanza farmacologica:

$(\text{g di farmaco} \times \text{valore } E \text{ del farmaco}) / 0,009 = \text{mL di acqua necessari per ottenere una soluzione isotonica del farmaco}$

(il volume della sostanza stupefacente è considerato trascurabile)

Fase 3. Aggiungere la soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% p/v per completare il volume richiesto dalla prescrizione.

Utilizzando questo metodo, determinare il volume di acqua purificata e di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% p/v necessario per preparare 20 mL di una soluzione all'1% p/v di idromorfone cloridrato ($E = 0,22$).

Fase 1. $20 \text{ mL} \times 1\% \text{ p/v} = 0,2 \text{ g}$ di idromorfone necessari

Fase 2. $(0,2 \text{ g} \times 0,22) / 0,009 = 4,89 \text{ mL}$ di acqua depurata necessari per ottenere una soluzione isotonica di idromorfone cloridrato

Passo 3. $20 \text{ mL} - 4,89 \text{ mL} = 15,11 \text{ mL}$ di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% p/v necessari

Prova: $20 \text{ mL} \times 0,9\% = 0,18 \text{ g}$ di cloruro di sodio o equivalente richiesto
 $0,2 \times 0,22 = 0,044 \text{ g}$ (cloruro di sodio rappresentato da $0,2 \text{ g}$ di idromorfone cloridrato)
 $15,11 \text{ mL} \times 0,9\% = 0,136 \text{ g}$ di cloruro di sodio presente
 $0,044 \text{ g} + 0,136 \text{ g} = 0,18 \text{ g}$ di cloruro di sodio necessari per l'isotonicità

Focus "Keep in Mind":

Per calcolare l'"effetto tonico equivalente" al cloruro di sodio rappresentato da un principio attivo di una preparazione, occorre moltiplicare il suo peso per il suo valore *E*:

peso \times *valore E* = *g*, *effetto tonico equivalente al cloruro di sodio*

Per rendere una soluzione isotonica, occorre calcolare e garantire la quantità di cloruro di sodio e/o l'effetto tonico equivalente di tutti gli altri ingredienti per un totale di $0,9\%$ p/v nella preparazione:

$(g \text{ (NaCl)} + g \text{ (equivalenti tonici di NaCl)}) / \text{mL (preparazione)} \times 100 = 0,9\% \text{ p/v}$

Per ottenere una soluzione isotonica da una sostanza stupefacente, aggiungere una quantità d'acqua sufficiente secondo l'equazione:

$(g \text{ (sostanza stupefacente)} \times \text{valore } E \text{ (sostanza stupefacente)}) / 0,009 = \text{mL di acqua}$

Questa soluzione può essere portata a qualsiasi volume con una soluzione isotonica di cloruro di sodio per mantenerne l'isotonicità.

Il valore *E* può essere ricavato dalla stessa equazione, dati i grammi di sostanza stupefacente e i millilitri di acqua necessari per ottenere una soluzione isotonica.

Modifica della concentrazione dei principi attivi nelle preparazioni galeniche e risoluzione dei problemi

Obiettivi

Al termine di questo capitolo, lo studente sarà in grado di:

- Eseguire i calcoli per modificare la concentrazione del prodotto mediante diluizione;

La concentrazione di un preparato farmaceutico può essere aumentata o diminuita cambiando la proporzione tra il principio attivo e gli eccipienti.

In questo capitolo vengono presentati metodi di calcolo alternativi per la modifica della concentrazione delle preparazioni farmaceutiche.

Focus "Keep in Mind":

Relazione concentrazione/quantità

La concentrazione di un componente in una preparazione farmaceutica si basa sulla sua quantità rispetto alla quantità totale della preparazione. Se la quantità del componente rimane costante, qualsiasi variazione della quantità totale del preparato, attraverso la diluizione o concentrazione, modifica inversamente la concentrazione del componente nella preparazione.

Un'equazione utile per questi calcoli è :

$$(1a \text{ quantità}) \times (1a \text{ concentrazione}) = (2a \text{ quantità}) \times (2a \text{ concentrazione})$$

La *diluizione* di una forma di dosaggio liquida, come soluzione o sospensione, può essere scelta per fornire una forma farmaceutica più adatta all'uso da parte di un particolare paziente (ad esempio, pediatrico, anziano). Il diluente viene scelto in base alla sua compatibilità con il veicolo del prodotto originale, cioè acquoso, alcolico, idroalcolico o altro. La diluizione di una forma di dosaggio solida (come una polvere o il contenuto di una capsula) o di una forma di dosaggio semisolida (come un unguento o una crema) può essere effettuata anche per alterare la crema) può essere eseguita anche per modificare la dose o l'intensità di un prodotto. Anche in questo caso, il diluente viene scelto in base alla sua compatibilità con la formulazione originale.

Tuttavia, la *modifica della concentrazione* di una forma di dosaggio liquida, solida o semisolida, mediante l'aggiunta di forma di dosaggio liquida, solida o semisolida, con l'aggiunta di una quantità calcolata di agente terapeutico aggiuntivo, rimane una pratica praticabile nel compounding farmaceutico.

Relazione tra concentrazione e quantità totale

Se una miscela di una data percentuale o rapporto di forza viene diluita al doppio della sua quantità originale, il suo principio attivo sarà contenuto in un numero doppio di parti dell'insieme e la sua concentrazione si ridurrà quindi della metà.

Al contrario, se una miscela viene concentrata per evaporazione fino alla metà della sua quantità originale, il principio attivo (supponendo che non sia andato perso per evaporazione) sarà contenuto in un numero di parti pari alla metà dell'intero, e la sua concentrazione sarà raddoppiata. Quindi, se 50 mL di una soluzione contenente 10 g di principio attivo con una concentrazione del 20% o del 15 p/v vengono diluiti a 100 mL, il volume originale è raddoppiato, ma la concentrazione originale è ora ridotta della metà al 10% o 110 p/v.

Se, per evaporazione del solvente, il volume della soluzione si riduce a 25 mL o alla metà di quello della soluzione ridotto a 25 mL o alla metà della quantità originale, i 10 g di principio attivo indicheranno un titolo del 40% o 12,5 p/v.

Se, quindi, la quantità di principio attivo rimane costante, qualsiasi variazione della quantità di una soluzione o di una miscela di solidi è inversamente proporzionale alla percentuale o al rapporto di concentrazione; cioè, la percentuale o il rapporto di concentrazione diminuisce all'aumentare della quantità, e viceversa.

Questa relazione è generalmente vera per tutte le miscele, ad eccezione delle soluzioni contenenti componenti che si contraggono quando vengono mescolati.

Vediamo qualche esempio pratico per l'applicazione della seguente equazione :

$$Q1 \times C1 = Q2 \times C2.$$

Diluizione e concentrazione dei liquidi

Esempi di calcolo della diluizione e della concentrazione dei liquidi

1. Se 500 mL di una soluzione al 15% v/v vengono diluiti a 1500 mL, quale sarà la concentrazione percentuale (v/v)?

$$\frac{1500 \text{ (mL)}}{500 \text{ (mL)}} = \frac{15 \text{ (\%)}}{x \text{ (\%)}}$$
$$x = 5\%,$$

Oppure

$$500 \text{ (mL)} \times 15 \text{ (\%)} = 1500 \text{ (mL)} \times x \text{ (\%)}$$
$$x = 5\%,$$

2. Se 50 mL di una soluzione a 120 p/v vengono diluiti a 1000 mL, qual è la concentrazione (p/v)?

Nota: per risolvere alcuni problemi, uno studente potrebbe trovare più semplice convertire un dato rapporto di concentrazione in una concentrazione sottoforma di percentuale equivalente

$$1:20 = 5\%$$
$$\frac{1000 \text{ (mL)}}{50 \text{ (mL)}} = \frac{5 \text{ (\%)}}{x \text{ (\%)}}$$
$$x = 0.25\% = 1:400,$$

Oppure

$$50 \text{ (mL)} \times 5 \text{ (\%)} = 1000 \text{ (mL)} \times (\%)$$
$$x = 0.25\% = 1:400,$$

Oppure

50 mL di una soluzione di 120 contengono 2,5 g di soluto.

$$\frac{2.5 \text{ (g)}}{1 \text{ (g)}} = \frac{1000 \text{ (mL)}}{x \text{ (mL)}}$$
$$x = 400 \text{ mL}$$

Rapporto di forza = 1: 400

3. Se uno sciroppo contenente il 65% p/v di saccarosio viene fatto evaporare fino all'85% del suo volume, quale percentuale (p/v) di saccarosio conterrà?

Se facciamo evaporare 100 mL di sciroppo all'85% del suo volume, avremo 85 mL.

$$\frac{85 \text{ (mL)}}{100 \text{ (mL)}} = \frac{65 \text{ (\%)}}{x \text{ (\%)}}$$

$$x = 76,47\% \text{ o } 76\%$$

4. Quanti grammi di soluzione di ammoniaca al 10% p/p si possono ottenere da 1800 g di soluzione di ammoniaca forte al 28% p/p?

$$\frac{10 \text{ (\%)}}{28 \text{ (\%)}} = \frac{1800 \text{ (g)}}{x \text{ (g)}}$$

$$x = 5040 \text{ g,}$$

Oppure

$$1800 \text{ (g)} \times 28 \text{ (\%)} = x \text{ (g)} \times 10\%$$

$$x = 5040 \text{ g,}$$

Oppure

1800 g di acqua con ammoniaca al 28% contengono 504 g di ammoniaca (100%)

$$\frac{10 \text{ (\%)}}{100 \text{ (\%)}} = \frac{504 \text{ (g)}}{x \text{ (g)}}$$

$$x = 5040 \text{ g,}$$

5. Quanti millilitri di una soluzione 15000 p/v del conservante lauralkonium chloride si possono ottenere da 125 mL di una soluzione allo 0,2%?

$$\frac{1:5000 = 0.02\%}{0.02 \text{ (\%)}} = \frac{125 \text{ (mL)}}{x \text{ (mL)}}$$

$$x = 1250 \text{ mL,}$$

Oppure

$$125 \text{ (mL)} \times 0.2 \text{ (\%)} = x \text{ (mL)} \times 0.02 \text{ (\%)}$$

$$x = 1250 \text{ mL,}$$

Esempi pratici :

Come già detto, in alcune occasioni il farmacista può essere chiamato a modificare la concentrazione di un prodotto farmaceutico esistente. Ciò può avvenire con l'aggiunta di un principio attivo o con l'aggiunta di una quantità calcolata di un prodotto simile di maggiore concentrazione.

1. Se uno sciroppo per la tosse contiene in ogni cucchiaino 1 mg di clorfeniramina maleato, quanti milligrammi di questo ingrediente devono essere aggiunti a un contenitore da 60 ml di sciroppo, se un farmacista volesse raddoppiare la concentrazione? (Si supponga che non vi sia alcun aumento di volume).

$$\frac{1 \text{ mg}}{5 \text{ mL}} \times 60 \text{ mL} = 12 \text{ mg}$$

clorfeniramina maleato in sciroppo originale

Per raddoppiare la concentrazione, sarebbero necessari 12 mg di clorfeniramina maleato in più.

2. Quanti millilitri di una soluzione madre di 1400 p/v devono essere utilizzati per preparare 4 litri di una soluzione di 12000 p/v?

4 litri = 4000 ml

$$\begin{aligned} 1:400 &= 0.25\% \\ 1:2000 &= 0.05\% \\ \frac{0.25 (\%)}{0.05 (\%)} &= \frac{4000 \text{ (mL)}}{x \text{ (mL)}} \\ x &= 800 \text{ mL,} \end{aligned}$$

Oppure

4000 mL di una soluzione a 12000 p/v richiedono 2 g di componente attivo (soluto); quindi:

$$\begin{aligned} \frac{1 \text{ (g)}}{2 \text{ (g)}} &= \frac{400 \text{ (mL)}}{x \text{ (mL)}} \\ x &= 800 \text{ mL,} \end{aligned}$$

Oppure

$$\begin{aligned} 4000 \text{ (mL)} \times 0.25 (\%) &= x \times 0.05 (\%) \\ x &= 800 \text{ mL,} \end{aligned}$$

3. Quanti grammi di cloruro di sodio devono essere utilizzati per preparare 500 mL di una soluzione madre in modo che 50 mL diluiti a 1000 mL diano un "1/3 di soluzione salina normale" (0,3% p/v) per l'irrigazione?

1000 (mL) X 0,003 = 3 g di cloruro di sodio in 1000 mL di "1/3 di soluzione fisiologica normale" (0,3% p/v), che è anche la quantità in 50 mL della soluzione più concentrata (stock) da preparare

$$\frac{50 \text{ (mL)}}{500 \text{ (mL)}} = \frac{3 \text{ (g)}}{x \text{ (g)}}$$

$$x = 30 \text{ g,}$$

4. Quanti millilitri di un concentrato al 17% p/v di cloruro di benzalconio devono essere utilizzati per preparare 300 mL di una soluzione madre in modo che 15 mL diluiti in 1 litro diano una soluzione 15000?

1 litro = 1000 mL

15000 significa 1 g di cloruro di benzalconio in 5000 mL di soluzione

$$\frac{5000 \text{ (mL)}}{1000 \text{ (mL)}} = \frac{1 \text{ (g)}}{x \text{ (g)}}$$

$x = 0,2$ g di cloruro di benzalconio in 1000 mL di soluzione *diluita* (1:5000), che è *anche la quantità contenuta in 15 mL di soluzione più forte (stock) da preparare*. La quantità in 15 mL della soluzione *più forte (stock)* da preparare, è:

$$\frac{15 \text{ (mL)}}{300 \text{ (mL)}} = \frac{0,2 \text{ (g)}}{y \text{ (g)}}$$

$y = 4$ g di cloruro di benzalconio necessari, poiché un concentrato al 17% p/v contiene 17 g per 100 mL, allora

$$\frac{17 \text{ (g)}}{4 \text{ (g)}} = \frac{100 \text{ (mL)}}{z \text{ (mL)}}$$

$z = 23,5$ mL

Una soluzione di volume e concentrazione noti può essere diluita con acqua per preparare una soluzione di concentrazione inferiore. In questi calcoli, occorre calcolare innanzitutto la quantità di soluzione diluita che può essere preparata a partire dalla soluzione concentrata. Quindi, sottrarre il volume della soluzione concentrata dalla quantità totale che può essere preparata dalla quantità totale per determinare il volume d'acqua necessario.

5. Quanti millilitri di acqua devono essere aggiunti a 300 mL di una soluzione di benzalconio cloruro a 1750 p/v per ottenere una soluzione a 12500 p/v?

$$\begin{aligned} 1:2500 &= 0,04\% \\ 1:750 &= 0,133\% \\ \frac{0,04 \text{ (\%)}}{0,133 \text{ (\%)}} &= \frac{300 \text{ (mL)}}{x \text{ (mL)}} \end{aligned}$$

$x = 997,5$ o 1000 mL di soluzione allo 0,04% p/v da preparare

La differenza tra il volume della soluzione *diluita* preparata e il volume della soluzione più concentrata utilizzata rappresenta il volume di acqua (diluente) da utilizzare :

1000 mL - 300 mL = 700 mL,

oppure

300 mL di una soluzione 1:750 (p/v) contengono 0,4 g di cloruro di benzalconio.

$$\frac{1 \text{ (g)}}{0.4 \text{ (g)}} = \frac{2500 \text{ (mL)}}{x \text{ (mL)}}$$

$$x = 1000 \text{ mL}$$

$$1000 \text{ mL} - 300 \text{ mL} = 700 \text{ mL,}$$

Esempi di calcolo delle diluizioni di alcol

Quando l'acqua e l'alcol vengono mescolati, si verifica una contrazione fisica tale che il volume risultante è inferiore al totale dei volumi individuali dei due liquidi. Pertanto, per preparare un titolo *in volume* di una diluizione di alcol, si può determinare il "soluto" di alcol e utilizzare l'acqua per "q.s." al volume appropriato. Poiché la contrazione dei liquidi non influisce sui pesi dei componenti, il peso dei componenti, si può calcolare il *peso dell'acqua* (e da questo il *volume*) necessario per diluire l'alcol al titolo *ponderale* desiderato.

1. *Quanta acqua deve essere mescolata con 5000 mL di alcol 85% v/v per ottenere un alcol 50% v/v?*

$$\frac{50 \text{ (\%)}}{85 \text{ (\%)}} = \frac{5000 \text{ (mL)}}{x \text{ (mL)}}$$

$$x = 8500 \text{ mL}$$

Oppure

$$5000 \text{ (mL)} \times 85 \text{ (\%)} = x \text{ (mL)} \times 50 \text{ (\%)}$$

$$x = 8500 \text{ mL}$$

Pertanto, utilizzare 5000 mL di alcol 85% v/v e acqua sufficiente per ottenere 8500 mL, *risposta*.

2. *Quanti millilitri di alcol al 95% v/v e quanta acqua devono essere utilizzati per la seguente ricetta medica?*

Pr Benzocaina 1 g
Alcool 70% 30 mL

Forma farmaceutica : Gocce auricolari

$$\frac{95 \text{ (\%)}}{70 \text{ (\%)}} = \frac{30 \text{ (mL)}}{x \text{ (mL)}}$$

$$x = 22.1 \text{ mL}$$

Pertanto, utilizzare 22,1 mL di alcol al 95% v/v e acqua sufficiente per ottenere 30 mL.

3. *Quanta acqua si deve aggiungere a 4000 g di alcol al 90% in peso per ottenere un alcol al 40% in peso?*

$$\frac{40 \text{ (\%)}}{90 \text{ (\%)}} = \frac{4000 \text{ (g)}}{x \text{ (g)}}$$

$x = 9000 \text{ g}$, peso di alcool 40% p/p equivalente a 4000 g di alcool 90% p/p 9000

$g - 4000 \text{ g} = 5000 \text{ g}$ o 5000 mL

Diluizione degli acidi

La gradazione di un acido *concentrato* è espressa in percentuale peso-peso. Ad esempio, l'acido cloridrico, contiene non meno del 36,5% e non più del 38,0%, in peso, di HCl. Tuttavia, la forza di un acido *diluito* è espressa come percentuale di peso in volume. Ad esempio, l'Acido cloridrico diluito, contiene, in ogni 100 mL, non meno di 9,5 g e non più di 10,5 g di HCl.

È quindi necessario considerare il peso specifico degli acidi concentrati per calcolare il volume da utilizzare per preparare la quantità desiderata di un acido diluito.

Esempi di calcolo di diluizioni di acidi

Quanti millilitri di acido cloridrico al 37% p/p con peso specifico di 1,20 sono necessari per ottenere 1000 mL di acido cloridrico diluito al 10% p/v?

$1000 \text{ g} \times 0,10 = 100 \text{ g di HCl (100\%)} \text{ in } 1000 \text{ mL di acido al } 10\% \text{ p/v}$

$$\frac{37 (\%)}{100 (\%)} = \frac{100 (\text{g})}{x (\text{g})}$$

$x = 270 \text{ g di acido al } 37\%$

270 g di acqua misurano 270 mL

$270 (\text{mL}) : 1,20 = 225 \text{ mL,}$

Diluizione forme farmaceutiche solide e semisolide

La diluizione di forme farmaceutiche solide in farmacia si verifica quando è necessario ottenere una minore concentrazione di un componente attivo in una preparazione.

La diluizione di forme farmaceutiche semisolide è una pratica abituale del farmacista che si occupa di ridurre i dosaggi di creme e unguenti per soddisfare le esigenze specifiche dei pazienti.

La diluizione di forme farmaceutiche solide avviene generalmente mediante la miscelazione di polveri di principio attivo con un diluente attraverso una miscelatrice o il metodo delle diluizioni geometriche.

Esempi di calcolo per forme farmaceutiche solide e semisolide

1. *Se 30 g di una pomata all'1% di idrocortisone venissero diluiti con 12 g di vaselina, quale sarebbe la concentrazione di idrocortisone in una pomata all'1%?*

$$30 \text{ gr} \times 1\% = 0,3 \text{ gr di idrocortisone}$$

$$30 \text{ gr} + 12 \text{ gr} = 42 \text{ gr, peso della miscela}$$

$$(0,3 : 42 \text{ gr}) \times 100 = 0,71\% (\text{ p/p})$$

Oppure

$$30 (\text{ gr}) \times 1 (\%) = 42 (\text{ gr}) \times x (\%)$$

$$X = 0,71\%$$

2. *Quanti grammi di unguento a base di benzocaina al 20% e quanti grammi di base per unguento (diluente) devono essere utilizzati per preparare 2270 grammi di unguento a base di benzocaina al 2,5%?*

$$\frac{20 (\%)}{2.5 (\%)} = \frac{2270 (g)}{x (g)}$$

$x = 283,75$ o 284 g di unguento al 20% e 2270 g - 284 g = 1986 g di unguento base,

oppure

$$2270 \text{ g} \times 2.5\% = 56.75 \text{ g}$$

$$\frac{20 (g)}{56.75 (g)} = \frac{100 (g)}{x (g)}$$

$x = 283,75$ o 284 g di unguento al 20%, e 2270 g - 284 g = 1986 g di unguento base

3. *Quanti grammi di ossido di zinco devono essere aggiunti a 3200 g di unguento al 5% di ossido di zinco per preparare un unguento contenente il 20% di ossido di zinco?*

$3200 \text{ g} \times 0,05 = 160$ g di ossido di zinco in 3200 g di unguento al 5%

$3200 \text{ g} - 160 \text{ g} = 3040$ g di base (diluente) in 3200 g di unguento al 5%

Nell'unguento al 20%, il diluente rappresenta l'80% del peso totale.

$$\frac{80 (\%)}{20 (\%)} = \frac{3040 (g)}{x (g)}$$

$x = 760$ g di ossido di zinco nell'unguento al 20%.

Perchè la pomata al 5% contiene già 160 g di ossido di zinco,

$760 \text{ g} - 160 \text{ g} = 600 \text{ g}$

Triturazioni

Le tritrazioni sono diluizioni di medicinali. Un tempo venivano erano preparate *diluendo una parte in peso del farmaco con nove parti di lattosio finemente polverizzato*.

Si tratta quindi di miscele *al 10% o 110 p/p*.

Queste diluizioni offrono un mezzo per ottenere in modo conveniente e accurato piccole quantità di farmaci.

Le tritrazioni rappresentano un metodo per il calcolo e l'uso di diluizioni di sostanze medicinali solide nelle procedure di produzione.

Un esempio moderno di tritrazione è il prodotto clorometina (mustina o HN2) per iniezione, in cui 10 mg di questo farmaco altamente tossico vengono tritirati con 90 mg di cloruro di sodio. La tritrazione viene sciolta in acqua sterile per iniezione o in cloruro di sodio per iniezione prima della somministrazione.

Nota: il termine *tritrazione* utilizzato in questo contesto non deve essere confuso con il *processo* farmaceutico che consiste nel ridurre le sostanze in particelle fini mediante macinazione in un mortaio e pestello.

Esempi di calcolo nelle triturazioni

1. *Quanti millilitri di un'iniezione preparata sciogliendo 100 mg di una triturazione 1:10 di mecloretamina cloridrato in una quantità di acqua per iniezioni sufficiente a preparare 10 mL di iniezione per ottenere 5 mg di farmaco?*

100 mg di triturazione = 10 mg di farmaco
10 mg di farmaco in 10 mL di iniezione

$$\frac{10 \text{ (mg)}}{5 \text{ (mg)}} = \frac{10 \text{ (mL)}}{x \text{ (mL)}}$$

x = 5 mL

L'uso di forme di dosaggio prefabbricate nella composizione

I farmacisti si trovano spesso a non poter disporre di forniture di alcune sostanze farmaceutiche, spesso le compresse, le capsule ed altre forme di dosaggio in commercio rappresentano l'unica fonte disponibile di alcuni medicinali. Questa situazione si verifica, per esempio, quando un paziente adulto o pediatrico non è in grado di deglutire forme farmaceutiche disponibili in commercio, pertanto occorre utilizzarle per preparare una formulazione più idonea alle caratteristiche del paziente.

Per esempio, le compresse o le capsule non rivestite sono da preferire alle compresse rivestite o alle forme farmaceutiche a rilascio prolungato.

È importante capire che, oltre al principio attivo, la maggior parte delle forme farmaceutiche solide contengono eccipienti che devono essere considerati nei calcoli richiesti. Ad esempio, una compressa che contiene 10 mg di un farmaco può in realtà pesare 200 mg o più a causa degli eccipienti aggiunti. I calcoli che riguardano l'uso delle iniezioni sono generalmente semplificati perché le formulazioni iniettabili contengono la quantità di farmaco per unità di volume; ad esempio, milligrammi per millilitro (mg/mL).

Esempi di Calcoli

1. *Sono disponibili solo capsule contenenti ciascuna 25 mg di indometacina. Quante capsule devono essere per ottenere la quantità di indometacina necessaria per la preparazione della seguente ricetta?*

Pr. Indometacina 2 mg/mL
Sciroppo di ciliegie ad 150 mL

Assumere 5 mL b.i.d.

Poiché vengono prescritti 2 mg/mL di indometacina, sono necessari 300 mg per la preparazione della ricetta. Dato che ogni capsula contiene 25 mg di indometacina, sono necessarie $300(\text{mg}) : 25 \text{ (mg)} = 12$ capsule.

2. *Il farmaco metoprololo tartrato è disponibile in compresse da 50 mg. Prima di preparare la seguente ricetta, il farmacista ha stabilito che ogni compressa pesa 120 mg. Spiegare come ottenere la quantità corretta di metoprololo.*

Pr. metoprololo 15 mg

Lattosio, qb 300 mg

Preparare 24 capsule di questo tipo.

Assumere una cps 2 volte al giorno

15 (mg) X 24 = 360 mg di metoprololo necessario

Prendere 8 compresse, che contengono:

400 mg (8 X 50 mg) di metoprololo e

960 mg (8 X 120 mg) di polvere totale

(400 mg di metoprololo): (360 mg di metoprololo) = 960 mg : x mg totali

x = 864 mg quantità di polvere da utilizzare

3. *Quanti millilitri di una preparazione iniettabile contenente 40 mg di triamcinolone per millilitro possono essere utilizzati per preparare la seguente prescrizione?*

Pr Triamcinolone 0,05%

Unguento base ad 120 g

Applicare sull'area interessata.

120 g X 0,0005 = 0,06 g = 60 mg di triamcinolone necessari

$$\frac{40 \text{ mg}}{60 \text{ mg}} = \frac{1 \text{ mL}}{x \text{ mL}}$$

x = 1,5 mL

4. *L'unica fonte di cloruro di sodio è sotto forma di compresse, ciascuna contenente 1 g. Spiegate come si otterrebbe la quantità di cloruro di sodio necessaria per la seguente prescrizione.*

Pr. Èfedrina solfato 0,5

Soluzione isotonica di cloruro di sodio (0,9%) 50

Utilizzare per lavaggi nasali

50 g X 0,009 = 0,45 g di cloruro di sodio necessari

5. *L'unica fonte di permanganato di potassio è sotto forma di compresse per soluzione topica, ciascuna contenente 0,3 g. Spiegate come otterreste la quantità di permanganato di potassio necessaria per la seguente prescrizione.*

PR Permanganato di potassio soluzione 250 mL

1: 5000

Utilizzare come indicato.

1: 5000 = 0,02%

$250 \text{ g} \times 0,0002 = 0,05 \text{ g}$ o 50 mg di permanganato di potassio necessari

Una compressa per soluzione topica contiene 300 mg di permanganato di potassio, ovvero *6 volte la quantità necessaria*.

1/6 della compressa conterrà la quantità richiesta, ovvero 50 mg. La quantità necessaria di permanganato di potassio può essere ottenuta come segue:

Fase 1. Sciogliere una compressa per soluzione topica in una quantità di acqua purificata sufficiente per ottenere 60 mL di diluizione.

Fase 2. Prelevare 10 ml di diluizione

Esempi di calcoli per il riempimento di capsule e supposte

Capsule

Il riempimento estemporaneo di capsule consente al farmacista di preparare dosi di farmaci specifiche per il paziente in una forma comodamente somministrabile. Gli involucri vuoti delle capsule, fatti di gelatina sono facilmente disponibili in una varietà di dimensioni, con la dimensione 000 che è la più grande e la dimensione 5 che è la più piccola.

Le capsule riempite non devono essere né troppo piene né troppo vuote, ma devono contenere i principi attivi ed eccipienti in maniera equa.

Il farmacista deve scegliere una capsula di dimensioni adatte al riempimento e facile da deglutire per il paziente.

Esempio di calcolo in caso di preparazione di capsule:

Per un paziente affetto da aritmie ventricolari, lo specialista cardiologo prescrive:

PR. Mexiletina 70mg

Lattosio, q.b.

Preparare n. 42 cps

Dosaggio: 3 cps /die per 14 giorni

PR Mexiletina 145mg

Lattosio, q.b.

Preparare n. 36 cps

Dosaggio: 3 cps /die per 12 giorni

Ricordiamo le dimensioni delle capsule:

Tabella dimensioni capsule

CAPSULE SIZE	APPROXIMATE VOLUME	APPROXIMATE POWDER WEIGHT
000	1.4 mL	430 mg – 1.8 g
00	0.95 mL	390 mg – 1.3 g
0	0.68 mL	325 – 900 mg
1	0.5 mL	227 – 650 mg
2	0.37 mL	200 – 520 mg
3	0.3 mL	120 – 390 mg
4	0.21 mL	100 – 260 mg
5	0.13 mL	65 – 130 mg

Fase 1. Ai fini di questo esempio, si supponga che il farmacista abbia scelto una capsula di dimensione 0.

Fase 2. Il farmacista parte da capsule di mexiletina da 200mg, occorre pertanto calcolare quante capsule da 200mg deve utilizzare

- a. 42 cps di tipo 0 (per la preparazione delle capsule da 70 mg)
 $42 \times 0,68 = 28,56$ volume
 $42 \times 70 = 2940$ mg
 $1:200 = x:2940$

$X = 2940:200 = 14,7$ cps da 200 mg utilizzare (approssimato a 15 cps, poiché c'è da considerare la quantità di farmaco persa nelle capsule di partenza)

Si prendono quindi 15 cps da 200 mg, si aprono e si aggiunge eccipiente fino al volume di 28,56 ml

- b. 36 cps di tipo 0 (per la preparazione delle capsule da 145 mg)
 $36 \times 0,68 \text{ml} = 24,48$ ml
 $36 \times 145 = 5220$ mg totali

$$1:200 = X:5220$$

$X = 5220:200 = 26,1$ cps (approssimato a 27 cps, poiché c'è da considerare la quantità di farmaco persa nelle capsule di partenza)

Si prendono quindi 27 cps, da 200 mg si aprono e si aggiunge eccipiente fino al volume di 24,48 ml

Non tutti i prodotti disponibili in commercio sono adatti a tutti i pazienti. Spesso il farmacista deve modificare un prodotto esistente o preparare una formulazione originale per soddisfare le esigenze del paziente.

Nelle loro pratiche di compounding, i farmacisti possono sviluppare formule proprie o fare riferimento a formule presenti in letteratura.

Per facilitare la pratica del compounding, alcuni produttori mettono a disposizione materiali, formule e una serie di ausili per il compounding, tra cui basi per unguenti e supposte, veicoli per sciroppi e sospensioni orali, veicoli rettali/vaginali e altri prodotti non medicati a cui possono essere aggiunti i farmaci.

Esempi di calcolo

1. Calcolare il numero di compresse contenenti la combinazione di spironolattone 25 mg e idroclorotiazide 25 mg che devono essere utilizzate per preparare la seguente formula utilizzando ORA-PLUS come veicolo di sospensione orale

Spironolattone	5 mg/mL
Idroclorotiazide	5 mg/mL
ORA-PLUS qb	120 mL

Spironolattone/idroclorotiazide:

5 mg di ciascun farmaco/mL X 120 mL= 600 mg di ciascun farmaco

600 mg (di ciascun farmaco) : 25 mg (di ciascun farmaco/tablet)= 24 compresse,

2. Calcolare la quantità di Fattibase®, una base per supposte a entità singola che consiste di trigliceridi sintetici, necessaria per preparare 200 supposte dalla seguente formula per una supposta vaginale di progesterone.

Progesterone, micronizzato 25 mg

Gel di silice, micronizzato	20 mg
FATTIBASE qb	2 g

25 mg (progesterone) +20 mg (gel di silice)= 45 mg

2 g - 0,045 g= 1,955 g

1,955 g X 200 (supposte) = 391 g FATTIBASÈ

Fonti

- Pharmacy Compounding Accreditation Board. Disponibile all'indirizzo: <http://www.pcab.org/>. Accesso al 4 gennaio 2008.
- Accademia Internazionale dei Farmacisti Compounding. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iacprx.org>. Accesso al 4 gennaio 2008.
- United States Pharmacopeia 31st Rev. National Formulary 26. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2008;(795)1:315319.
- United States Pharmacopeia 31st Rev. National Formulary 26. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 2008;(797)1:319336.
- Allen JV Jr. USP Chapter 795 Pharmaceutical compounding-nonsterile preparations. Secundum Artem 2006;
- 13:4. Disponibile all'indirizzo: <http://www.paddocklabs.com/forms/secundum/volume%2013>. Consultato il 4 gennaio 2008.
- Warren F. College of Pharmacy. Athens, GA: University of Georgia, 2005.
- Craig GP. *Calcoli clinici resi facili*. Baltimora: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:195-196.
- Prince SJ. In Ansel HC, Prince SJ. *Calcoli farmaceutici: The Pharmacist's Handbook*. Baltimora: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:96-105.
- Allen LV Jr, Popovich NG, Ansel HC. *Forme di dosaggio farmaceutico e sistemi di somministrazione dei farmaci*. 8a Ed. Baltimora: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:325-328.
- Allen LV Jr. *Formulazioni composte di Allen*. 2a Ed. Washington, DC: American Pharmacist's Association, 2004.
- Paddock Laboratories. Compounding. Disponibile all'indirizzo: <http://www.paddocklabs.com>. Accesso al 3 gennaio 2008.
- *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1997;1:183.
- *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1998;2:65.
- Beach W. College of Pharmacy. Athens, GA: University of Georgia, 2005.
- Prince SJ. Calcoli. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1998;2:164.
- Allen LV Jr. Diazepam dosato come gel rettale. *U.S. Pharmacist* 2000;25:98.

- Allen LV. *L'arte, la scienza e la tecnologia della composizione farmaceutica*. Washington, DC: American Pharmacist's Association, 1997:140.
- *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1999;3:10.
- *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1999;3:48.
- *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1999;3:294.
- *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1999;3:304.
- *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1999;3:81.
- *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1998;2:56.
- *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1999;3:401.
- *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1998;2:277. 26. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1997;1:106. 27. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1997;1:175. 28. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1998;2:151.
- *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1998;2:206.
- Winiarski AP, Infeld MH, Tscherne R, et al. Preparazione e stabilita di formulazioni liquide orali estemporanee di oseltamivir utilizzando capsule disponibili in commercio. *Journal of the American Pharmacist's Association* 2007;47:747-755.

Appendice: “Quaderno dei compiti”

Prova n. 1

Il candidato descriva dettagliatamente le modalità di allestimento di una pompa elastomerica per terapia antalgica avente la seguente composizione:

- ✓ Morfina cloridrato 360 mg;
- ✓ Ketorolac trometamina 420 mg;

utilizzando un serbatoio elastomerico di 84-86 ml di capacità (max 95 totali), velocità di flusso nominale pari a 0.5 ml/ora e fiale iniettabili di Morfina Cloridrato 2% e Ketorolac trometamina 3%.

Prova n. 2

Allestimento Bevacizumab per uso intravitreale nel trattamento della maculopatia diabetica. Il candidato espliciti il percorso per avere una somministrazione di 1,25 mg/0.05 ml in siringa da un ml e indichi le modalità per garantire la qualità e la sicurezza del paziente e dell'operatore.

Prova n. 3

Allestire un collirio a base di ciclosporina all'1% per paziente affetto da degenerazione marginale della cornea (RFG130) partendo dalla specialità medicinale Sandimmun 50mg/ml fiale e utilizzando come veicolo lacrime artificiali. Indicare i controlli di qualità e i dati di etichettatura.

Prova n. 4

Erogazione diretta del farmaco a base del p.a Teriparatide. Esplicitare:

- le verifiche richieste da normativa per la corretta prescrizione ed erogazione a carico SSN del farmaco;
- le verifiche in termini di appropriatezza prescrittiva;
- eventuali informazioni al paziente.

Prova n. 5

Erogazione diretta del farmaco a base del p.a Rivaroxaban 2.5 mg. Esplicitare:

- le verifiche richieste da normativa per la corretta prescrizione ed erogazione a carico SSN del farmaco;
- le verifiche in termini di appropriatezza prescrittiva;
- eventuali informazioni al paziente.

Prova n. 6

Erogazione diretta del farmaco a base del p.a Sativex. Esplicitare:

- le verifiche richieste da normativa per la corretta prescrizione ed erogazione a carico SSN del farmaco;
- le verifiche in termini di appropriatezza prescrittiva;

Prova n. 7

Descrivere l'allestimento della terapia sotto riportata, secondo le Norme di Buona Preparazione della F.U.XII ed., con riferimento ai locali, alle attrezzature, ai dispositivi medici e alla tecnica di preparazione ritenuti idonei. Se applicabili descrivere attività riferite a registro AIFA e rendicontazione in File F secondo rendicontazione regionale:

Allestire una terapia a base di Nivolumab per un paziente alto 170cm di peso 76kg affetto da Melanoma M+ alla dose Flat somministrata g1 q28. Indicare le modalità di esecuzione della preparazione, i calcoli necessari per determinare il corretto dosaggio ed eventuali particolarità della preparazione, come ad esempio concentrazione finale o eventuali peculiarità da comunicare al personale infermieristico per l'infusione.

Prova n. 8

Descrivere l'allestimento della terapia sotto riportata, secondo le Norme di Buona Preparazione della F.U.XII ed., con riferimento ai locali, alle attrezzature, ai dispositivi medici e alla tecnica di preparazione ritenuti idonei. Se applicabili descrivere attività riferite a registro AIFA e rendicontazione in File F secondo rendicontazione regionale:

Allestire una pompa elastomerica di 6g di Fluorouracile in fisiologica da infondere in 5 giorni avendo a disposizione fluoro uracile 50mg/ml, individuando la pompa elastomerica da utilizzare, scegliendo tra:

- a) Pompa elastomerica da 300 ml e velocità fissa 1,5ml/h
- b) Pompa elastomerica da 100 ml e velocità fissa 2ml/h;

Prova n. 9

Il candidato identifichi, nella pratica, le criticità relative alla corretta erogazione del farmaco prescritto con riferimento alla normativa vigente, nazionale e regionale, ed alla appropriatezza prescrittiva: INSULINA DEGLUDEC

Prova n. 10

Il candidato identifichi, nella pratica, le criticità relative alla corretta erogazione del farmaco prescritto con riferimento alla normativa vigente, nazionale e regionale, ed alla appropriatezza prescrittiva: INIBITORI SGLT2.

Prova n. 11

Il candidato identifichi, nella pratica, le criticità relative alla corretta erogazione del farmaco prescritto con riferimento alla normativa vigente, nazionale e regionale, ed alla appropriatezza prescrittiva: DUPILUMAB.

Prova n. 12

Descrivere l'allestimento di siringhe intravitreali contenenti 1,25 mg BEVACIZUMAB biosimilare, in ottemperanza alle NBP con riferimento ai locali, alle attrezzature, ai dispositivi medici e alla tecnica di preparazione ritenuta idonea. Se applicabile, descrivere attività riferita a registro AIFA ed eventuale sistema di compensazione regionale. Indicare la specialità medicinale da utilizzare, i calcoli relativi al volume di farmaco da prelevare, tenendo conto che le siringhe devono essere dotate di valvola di sicurezza (volume morto pari a 0,10 ml). Specificare dettagli da indicare su etichetta. Indicare inoltre indicazioni autorizzate e normativa di riferimento.

Prova n. 13

Descrivere l'allestimento, in ottemperanza alle NBP con riferimento ai locali, alle attrezzature, ai dispositivi medici e alla tecnica di preparazione ritenuta idonea della preparazione sotto indicata.

PACLITAXEL: Dosaggio 80 mg/m²; Paziente A.G. alta 1,62 m, peso di 60 kg.

Prova n. 14

Descrivere l'allestimento, in ottemperanza alle NBP con riferimento ai locali, alle attrezzature, ai dispositivi medici e alla tecnica di preparazione ritenuta idonea della preparazione sotto indicata, una sacca neonatale per NPT con la seguente composizione:

- Glucosio 17,05 g
- Amminoacidi 3,93 g
- Calcio Gluconato 0,715 g
- Acqua PPI fino ad un volume finale di 220 ml

Utilizzando:

- Soluzione glucosio 50% (2775 mOsm/l)

- TPH 6% (525 mOsm/l)
- Calcio Gluconato 10% (660 mOsm/l)

Considerato di ottenere una osmolarità pari a 607 mOsm/l, indicare la via di somministrazione da utilizzare.

Prova n. 15

Il candidato descriva brevemente le procedure per la preparazione di 290mg di MELFALAN endovenoso per un paziente ematologico affetto da mieloma multiplo. Il candidato indichi inoltre come costruirebbe lo schema terapeutico contenente il farmaco.

Prova n. 16

Il candidato descriva brevemente le procedure per la preparazione di 600mg di RAMUCIRUMAB endovenoso per un paziente oncologico affetto da carcinoma gastrico. Il candidato indichi inoltre come costruirebbe lo schema terapeutico contenente il farmaco.

Prova n. 17

Il candidato descriva brevemente le procedure per la preparazione di 150mg di OXALIPLATINO per un paziente oncologico affetto da cancro del colon-retto. Il candidato indichi inoltre come costruirebbe lo schema terapeutico contenente il farmaco nello schema d'induzione.

Prova n. 18

Il candidato descriva brevemente le procedure per la preparazione di 5mg di GEMTUZUMAB OZOGAMICIN per un paziente ematologico affetto da leucemia mieloide acuta. Il candidato indichi inoltre come costruirebbe lo schema terapeutico contenente il farmaco nello schema d'induzione.

Prova n. 19

Il candidato descriva brevemente le procedure per la preparazione di 2,25mg di TRABECTEDINA in elastomero, per un paziente oncologico affetto da sarcoma dei tessuti molli. Il candidato indichi inoltre come costruirebbe lo schema terapeutico contenente il farmaco.

Prova n. 20

Il candidato descriva brevemente le procedure per la preparazione di 900mg di RITUXIMAB endovenoso per un paziente ematologico affetto da leucemia linfatica cronica. Il candidato indichi inoltre come costruirebbe lo schema terapeutico contenente il farmaco.

Prova n. 21

Si richiede per il paziente X (superficie corporea 1.8 m²), affetto da carcinoma ovarico, la preparazione dei seguenti farmaci:

- PACLITAXEL 150 mg/ m²;
- CARBOPLATINO AUC 5

Avendo a disposizione:

- PACLITAXEL 100mg/17ml Fc e.v;
- CARBOPLATINO 450mg/45ml Fc e.v
- Clearance del paziente 71.35 ml/min

AUC 5= mg

AUC= 5 X (Clearance +25)

Soluzione fisiologica 0.9% Fc da 100ml, 250 ml e 500 ml

Il candidato effettui:

- ✓ Valutazione dell'appropriatezza della prescrizione;
- ✓ Calcolo dei dosaggi

