



**ORDINE DEI FARMACISTI DELLA PROVINCIA DI TREVISO**

**NORME DI BUONA PREPARAZIONE  
E  
DECRETO 18 NOVEMBRE 2003**

“procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali”

**Via Francesco Cortese, 8 - 31100 TREVISO  
Tel. 0422/544873 - Fax 0422/412005  
e-mail: [ordine@farmacietv.it](mailto:ordine@farmacietv.it)**

## Introduzione alla 2<sup>a</sup> edizione

*Visto l'interesse suscitato dalla 1<sup>a</sup> edizione di questo compendio, l'attuale Consiglio dell'Ordine ha ritenuto opportuno completarne la distribuzione affinché ogni Collega possa disporre di questo utile strumento professionale.*

*Il Presidente  
Lorenzo Mina*

## Introduzione alla 1<sup>a</sup> edizione

*Facciamo seguito al progetto, promosso e avviato da questo Consiglio, di fornire a tutti i colleghi degli strumenti utili al perfezionamento dello svolgimento della professione, iniziato con le “Linee guida per la gestione amministrativa e tecnico-professionale della farmacia”*

*Le “Norme di Buona Preparazione”, seppure impostate in maniera abbastanza innovativa (introducono in sostanza il concetto di Sistema di Gestione di Qualità), e il Decreto 18 novembre 2003, non stravolgono l’attività del Farmacista nell’allestimento dei preparati magistrali ed officinali, anzi, al contrario, possono assumere la valenza di linea guida per il proprio lavoro, dando indicazioni precise su come ottenere e dimostrare di aver ottenuto un prodotto di qualità, sicurezza ed efficacia.*

*I principi sanciti nelle Norme di Buona Preparazione e ripresi nel decreto, infatti, servono a garantire il pieno compimento di un’esclusiva competenza del Farmacista qual è la preparazione del medicinale.*

*Valori come: qualità delle materie prime, adeguatezza delle risorse infrastrutturali ed umane, responsabilità, documentabilità, non sono novità per il nostro lavoro, ma una norma che li sancisca come requisiti fondamentali costituisce una garanzia al nostro operare quotidiano.*

*La richiesta specifica del nostro Paziente, e quella di coloro che sono deputati al controllo del nostro lavoro, deve impegnarci nel dare garanzie e, pertanto, dobbiamo essere sicuri che ciò che facciamo rispetti tutte le regole.*

*Numerosi corsi di formazione, pubblicazioni e autorevoli pareri, hanno già spiegato in maniera più o meno approfondita i principali temi di questa normativa. Il nostro Ordine ha voluto dare ai propri iscritti uno strumento semplice e chiaro, che speriamo si dimostri utile, per la gestione quotidiana del laboratorio della Farmacia, secondo quanto previsto dalle Norme di Buona Preparazione e Decreto 18 novembre 2003, così come modificato dal decreto del Ministero della Salute del 22/06/2005.*

*Attraverso schemi e schede sinottiche, in maniera concisa, sono state riassunte le principali indicazioni delle Norme; in una seconda parte, più nel dettaglio, sono stati analizzati gli 11 articoli del Decreto 18 novembre 2003, mentre, nell’ultima parte, viene riportato uno schema di auto-verifica, che può periodicamente essere utilizzato per valutare l’efficacia e la corretta applicazione della norma. Negli allegati, invece, vi sono due ipotesi di strumenti che potrebbero risultare utili per una meno complicata e forse più razionale gestione della documentazione.*

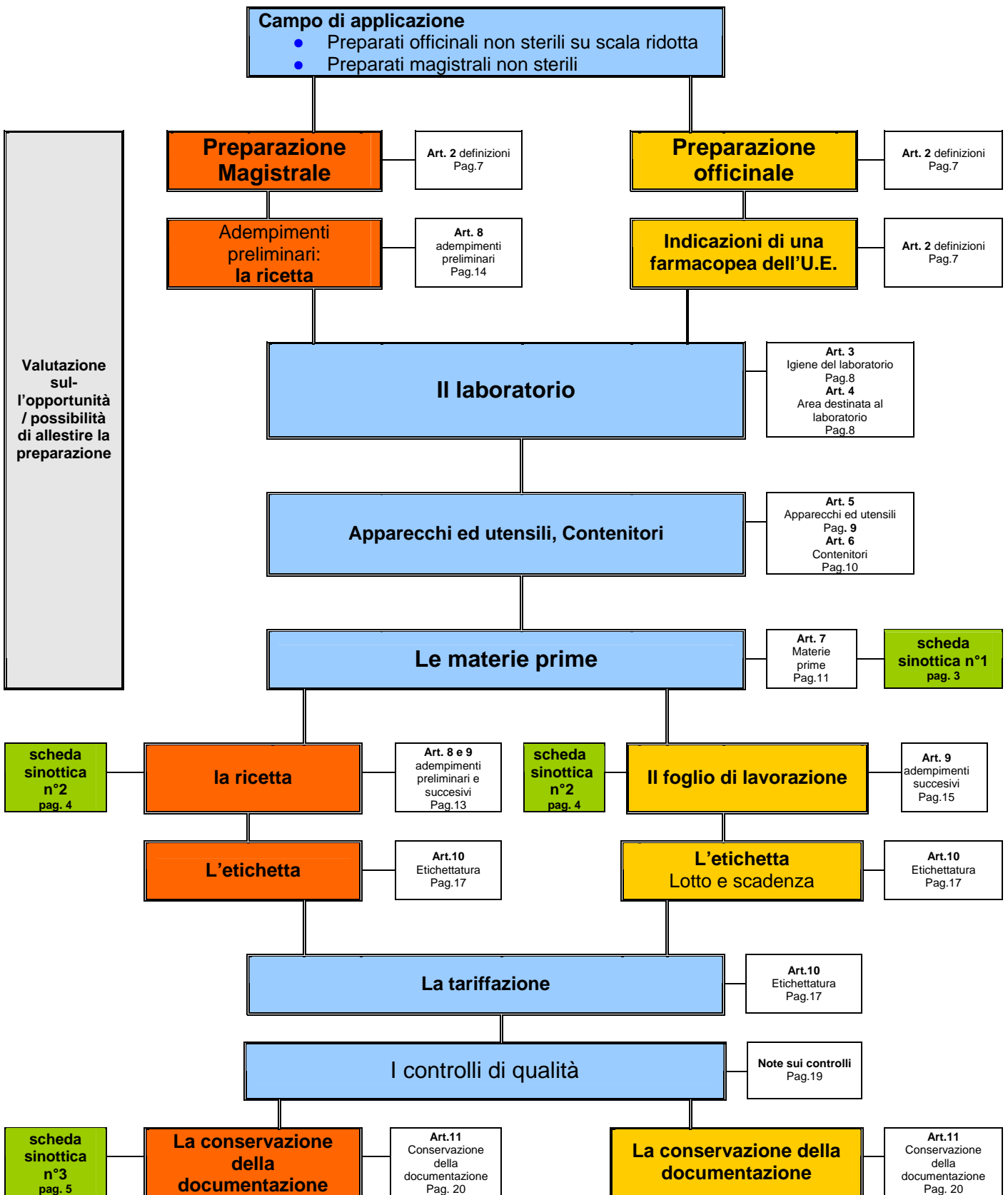
*Sperando quindi di avervi dato uno strumento in più, che faccia luce su alcuni aspetti, magari non ancora del tutto chiari, di facile lettura, adeguato ad ogni realtà di laboratorio e ad ogni numero e tipo di preparazione, ribadiamo che la preparazione magistrale o officinale non deve essere vista come un onere ulteriormente complicato da una nuova norma, ma come una nostra specifica prerogativa che dobbiamo difendere con la garanzia e la qualità implicite nella nostra professione.*

*Il Presidente  
Maurizio Guerra*

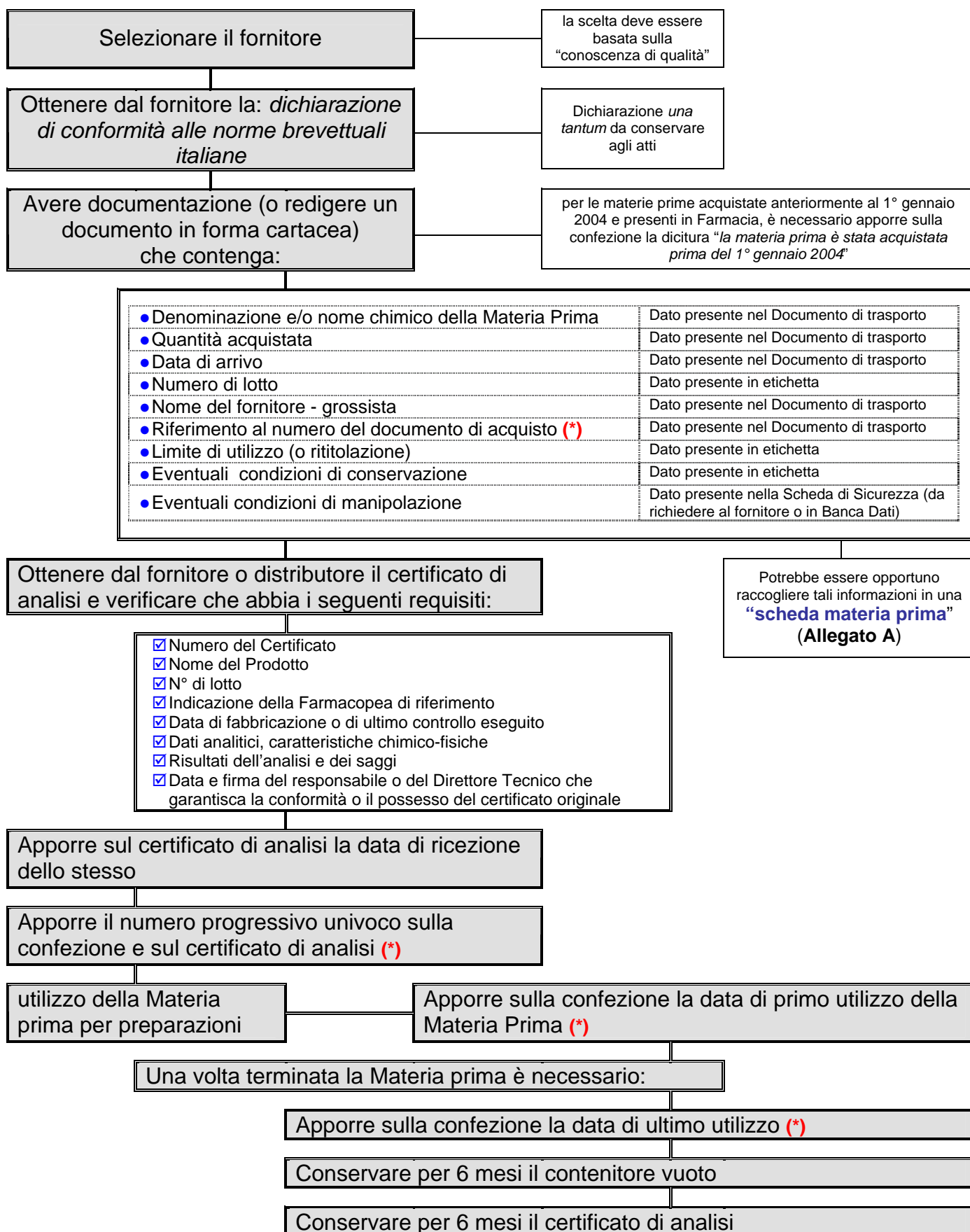
Le presenti linee guida sono state realizzate dai dottori Giovanni Coradazzo, Andrea Franceschini, Gianni Paronetto e Gianni Terrazzani. Hanno, inoltre, contribuito alla loro stesura i dottori Tullio e Livio Patelli, Francesco Faggionato, ed altri iscritti al nostro Ordine fornendoci i Loro preziosi consigli.

Un vivo ringraziamento al Professore Nicola Realdon, docente dell’Università degli studi di Padova, che ci ha aiutato con grandissima disponibilità nel risolvere i nostri dubbi e le nostre perplessità.

D.M. 18.11.2003  
PROCEDURE OPERATIVE SEMPLIFICATE

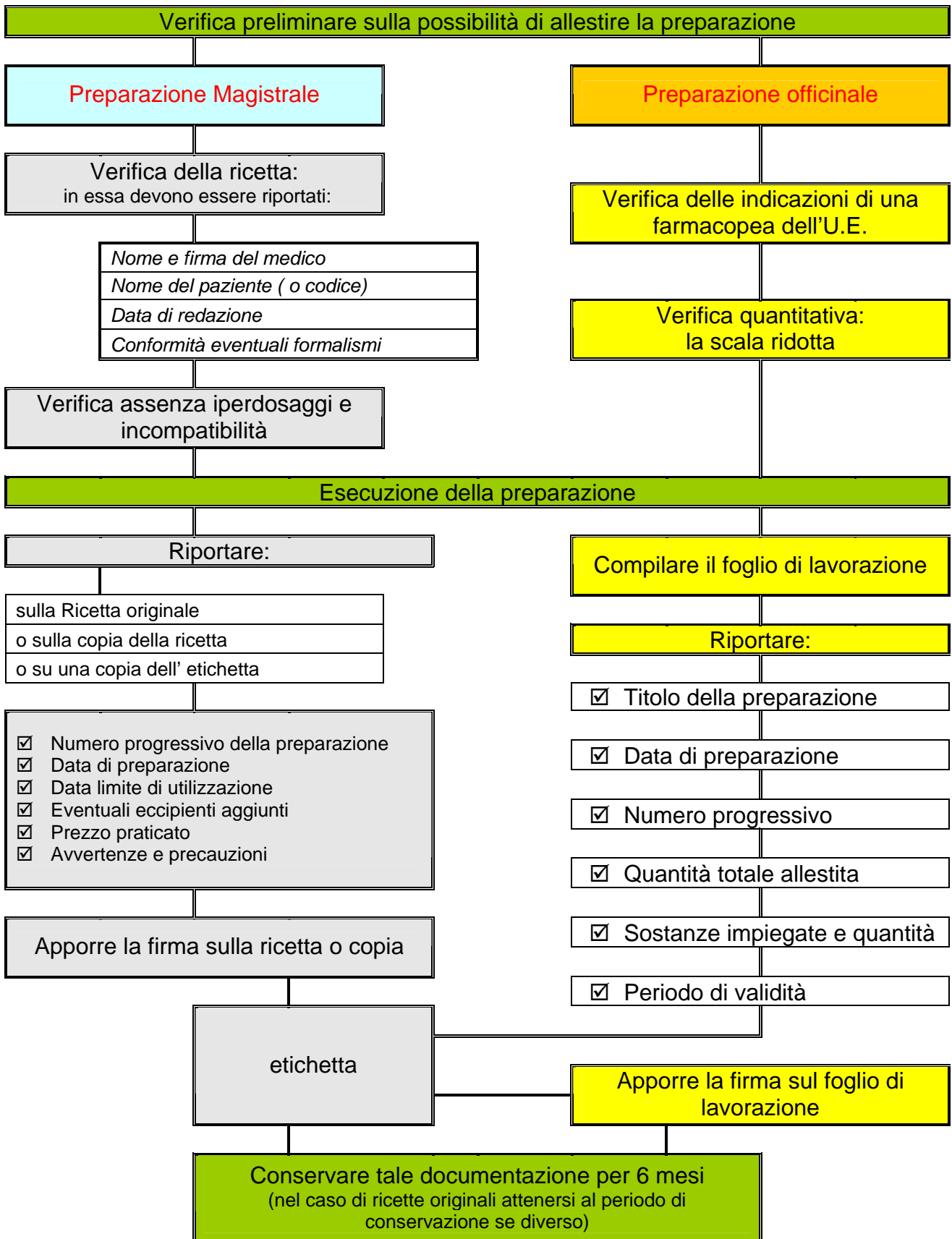


## Scheda Sinottica 1 Le Materie Prime

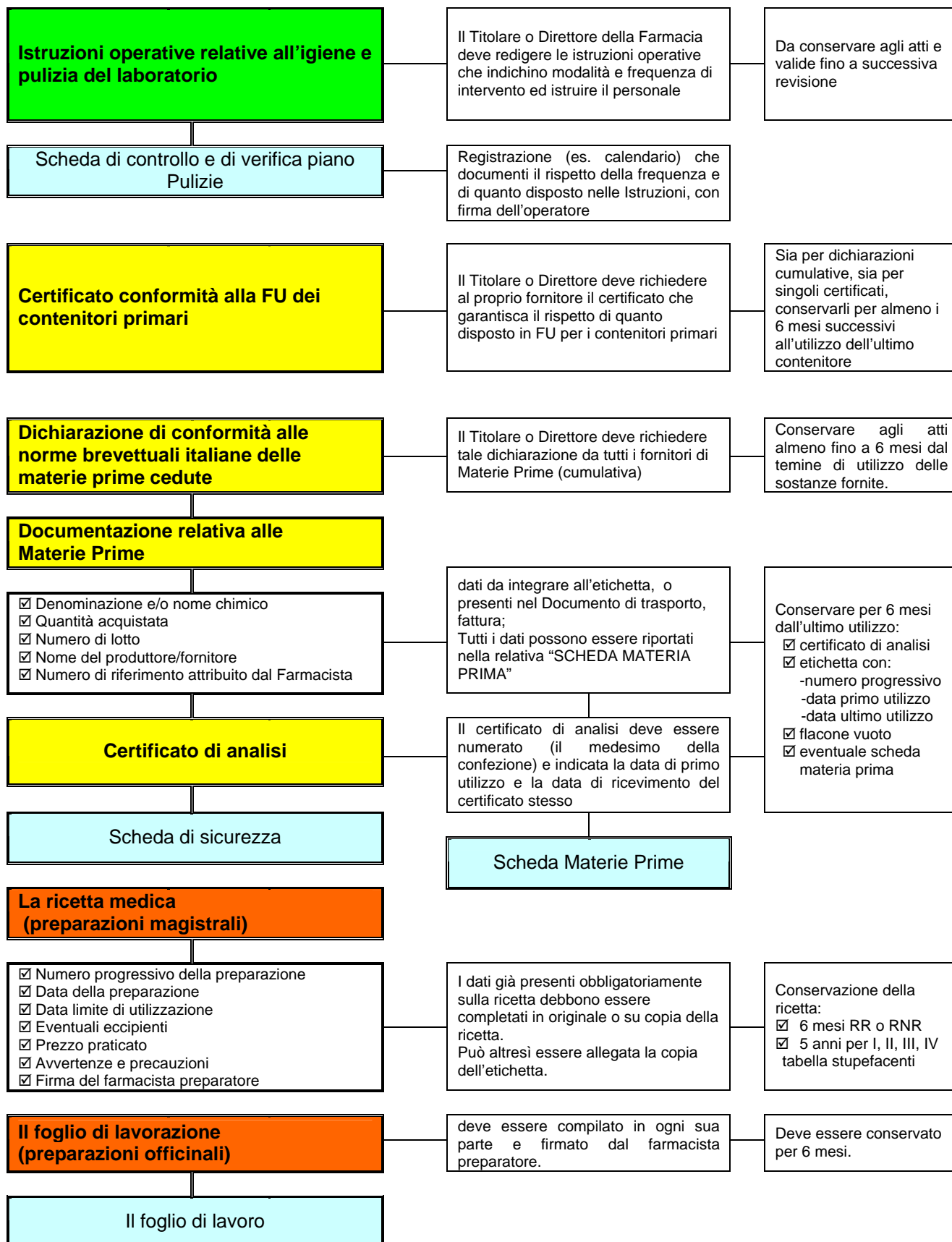


(\*) tali dati debbono essere riportati sulla confezione (etichetta)

Scheda Sinottica 2  
**La Ricetta e il Foglio di Lavorazione**



## Scheda Sinottica 3 La Documentazione



## MINISTERO DELLA SALUTE

**DECRETO 18 novembre 2003****Procedure di allestimento dei preparati magistrali e officinali****Art. 1  
(Campo di applicazione)**

1. Il presente decreto stabilisce le procedure che devono (\*) essere osservate dalle farmacie pubbliche e private aperte sul territorio e dalle farmacie interne ospedaliere che allestiscono preparati officinali non sterili su scala ridotta e preparati magistrali non sterili, ad eccezione delle preparazioni quali ad esempio preparati tossici, antitumorali, radiofarmaci che devono essere manipolate in apposite e dedicate cappe biologiche di sicurezza, per le quali si applicano le Norme di buona preparazione contenute nella XI edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana.

(\*) Il Decreto 22/06/2005 sostituisce il "devono", con il "possono". Resta quindi piena facoltà del Farmacista la possibilità di rispettare quanto disposto nelle Norme di Buona Preparazione, o attenersi a quanto espresso nel Decreto 18 novembre 2003.

L'articolo 1 del Decreto 18 novembre 2003, nonché ciò che viene enunciato nella premessa, stabilisce quali siano le motivazioni che hanno spinto il legislatore a provvedere all'emanazione della presente norma: si tratta in sostanza di una netta separazione tra alcune tipologie di preparazioni (sterili, antitumorali, radiofarmaci) per le quali deve essere applicato ciò che è enunciato nelle NBP, e le preparazioni non sterili, su scala ridotta che normalmente vengono allestite in farmacia aperta al pubblico o farmacia ospedaliera. Per queste preparazioni, infatti, il legislatore ha ritenuto eccessivamente gravosa o talvolta inconciliabile con le risorse infrastrutturali o con le attività stesse svolte nelle farmacie italiane, l'applicazione integrale delle NBP.

Scopo quindi del decreto è quello di dare la possibilità di discostarsi dal rigido sistema di gestione enunciato dalle NBP nel caso delle preparazioni che più comunemente vengono eseguite in Farmacia, ma fissando nel contempo delle linee guida (che per la professione del farmacista sono di fatto una novità più nella forma che nella sostanza) che siano *"in grado di assicurare la qualità e la sicurezza della preparazione farmaceutica"* e nel contempo *"garantire l'uniforme applicazione su tutto il territorio nazionale"*.

Nota.

**La cessione di Sostanze: ripartizione e vendita di materie prime**

Un aspetto assai controverso, è quello relativo alla legittimità della cessione delle Materie Prime, cioè la vendita di Materie Prime confezionate dal produttore o dal fornitore stesso, senza che di fatto vi siano state manipolazioni di alcun tipo in farmacia, ovvero la vendita di materie prime ripartite.

Potrebbe essere opportuno fare in tal senso una empirica classificazione delle sostanze in:

- 1) **Additivi alimentari** (es. ammonio carbonato per uso alimentare, acido citrico, acido ascorbico...)
- 2) **Eccipienti e reagenti**, inerti e quindi privi di attività terapeutiche (es. vaselina, glicerina...)
- 3) **Sostanze farmacologicamente attive** (che hanno quindi comprovata attività terapeutica, ovvero i principi attivi di farmaci in commercio)

Nei casi 1) e 2), la vendita di tali sostanze non rientra nel campo di applicazione del DM perché non sono da reputarsi medicinali, ma sostanze che vengono comunemente utilizzate per scopi alimentari od altro, dal consumatore finale (che, per convenienza, può essere indicata come **"dispensazione per uso Tecnico"**). Potrebbe quindi risultare legittimo quindi sia la vendita della materia prima così come acquistata dal fornitore, quindi senza che vi sia stata attività di ripartizione o riconfezionamento, sia la possibilità di prelevare la quantità di materia prima richiesta dall'acquirente, dalla confezione utilizzata per le preparazioni in farmacia (detenuta in laboratorio e con le prescrizioni previste dal DM). Nel caso di dispensazione per "uso tecnico" di sostanze utilizzate per le preparazioni, è necessario rispettare il requisito della **tracciabilità**: potrebbe pertanto risultare opportuno annotare, ad esempio su una scheda di movimentazione dedicata, almeno:

SCHEDA MOVIMENTAZIONE SOSTANZE PER USO TECNICO					
	data	Materia Prima dispensata	Quantità	Acquirente	Farmacista del Farmacista
<b>1</b>					
<b>2</b>					
<b>3</b>					

Nel caso 3), invece, è comunque necessaria per la dispensazione una ricetta medica. Qualora pertanto venisse prescritto un principio attivo, al fine del presente decreto, tale dispensazione è da considerarsi come "preparato magistrale" (dal momento che nella definizione all'articolo 2, rientrano anche le ripartizioni).



## **Art. 2 (Definizioni)**

1. Ai fini del presente decreto, si intende per:

a) preparato magistrale o formula magistrale

il medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente; sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscelazioni, diluizioni, ripartizioni, ecc. eseguite per il singolo paziente su indicazione medica; la prescrizione medica deve tenere conto di quanto previsto dall'articolo 5 del decreto legge 17 febbraio 1998 n.23, convertito in legge con modificazioni dall'articolo 1, comma 1, legge 8 aprile 1998 n.94;

b) preparato officinale o formula officinale

*il medicinale preparato in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea dell'U.E. e destinato ad essere fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia;*

c) scala ridotta

numero di "preparati" eseguibili dal farmacista; la consistenza numerica, compatibilmente con la stabilità del preparato stesso, è quella ottenibile da una massa non più grande di 3000 grammi di formulato; per i preparati soggetti a presentazione di ricetta medica la consistenza numerica deve essere documentata sulla base delle ricette mediche (copie o originali) presentate dai pazienti; il farmacista può procedere ad una successiva preparazione di una formula officinale purché la scorta non superi la consistenza numerica prevista dalla scala ridotta.

Il presente articolo richiama testualmente l'articolo 13 (glossario) delle NBP.

- a) Viene definito quindi come preparato magistrale il medicinale prescritto da un medico che, attraverso la ricetta medica, ne richiede al farmacista l'allestimento. Il medico può prescrivere principi attivi purchè:
1. descritti in una Farmacopea dei paesi dell'UE
  2. contenuti in medicinali industriali con AIC italiana ed europea
  3. contenuti in medicinali la cui AIC è stata revocata per motivi non attinenti a rischi possibili del principio attivo
  4. per uso orale contenuti in prodotti non farmaceutici regolarmente in commercio in un paese della UE
  5. per uso esterno contenuti in cosmetici regolarmente in commercio nella UE.

Nota.

Qualora venisse prescritto dal medico un preparato al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate per il corrispondente medicinale, il medico deve ottenere il consenso del paziente e deve specificare sulla ricetta le esigenze particolari che giustificano il ricorso a tale trattamento. In questo caso il farmacista è tenuto a trasmettere la copia della ricetta all'ASL che provvederà ad inviare l'informativa al Ministero.

- b) Il preparato officinale o formula officinale è in sostanza quello che viene comunemente definito "galenico multiplo", ossia un medicinale allestito in più unità, sulla base delle esigenze della farmacia stessa, e detenuto pronto per la successiva dispensazione, che deve essere comunque fatta nelle modalità stabilite (Ricetta medica, Ricetta non ripetibile, senza obbligo di prescrizione medica), e che deve fare riferimento alle indicazioni di una Farmacopea dell'U.E. (non più, quindi, al Formulario Nazionale).
- c) Il preparato officinale o formula officinale deve inoltre essere eseguito rispettando i parametri stabiliti dalla "scala ridotta", ossia non devono essere detenuti preparati officinali con massa di formulato superiore a 3000 grammi (anche se già ripartiti) e in quantità numericamente giustificabile dalla congruità del numero di prescrizioni mediche o di pazienti che ne fanno uso.

### **Art. 3 (Igiene del laboratorio)**

1. Il titolare di farmacia ovvero il direttore responsabile, qualora si avvalga di personale dipendente, redige e consegna adeguate istruzioni per la pulizia del laboratorio e delle attrezzature utilizzate sia per quanto riguarda le modalità operative che la frequenza di intervento.

E' l'unico caso in cui nel decreto si fa espressamente cenno alle "istruzioni operative". Nelle NBP, infatti, il requisito di istruzioni o procedure dettagliate, assume valenza molto più significativa.

Qualora quindi in farmacia, oltre al titolare o direttore, vi sia altro personale dipendente deputato alle operazioni di pulizia, è necessario che vi siano istruzioni scritte che indichino quali siano le modalità di intervento per le pulizie del laboratorio.

Nel concreto una procedura operativa dovrebbe stabilire:

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

Nota.

Sarebbe opportuno inoltre, anche se non chiaramente espresso, gestire la documentabilità degli interventi, attraverso, ad esempio, la firma su un calendario predisposto in cui vengano elencate le attività da compiere, che dimostri in sostanza la corretta esecuzione delle operazioni nei tempi e modi stabiliti nell'istruzione.

### **Art. 4 (Area destinata al laboratorio)**

1. Il laboratorio della farmacia deve essere adeguato ad assicurare le corrette operazioni di preparazione, confezionamento, etichettatura e controllo dei medicinali.
2. L'area destinata alla preparazione deve essere separata od anche può essere un'area di lavoro non separata o non separabile da altro locale della farmacia.
3. Nell'area di lavoro non separata o non separabile da altro locale della farmacia, le preparazioni devono essere effettuate durante l'orario di chiusura, fatti salvi i casi di urgenza nei quali l'attività di preparazione dei medicinali può avvenire durante l'apertura della farmacia. In tali ipotesi l'accesso alla zona di lavoro deve essere controllato e riservato al personale addetto al compito di preparare dei medicinali.
4. Nel caso in cui il laboratorio sia allestito in un locale separato, le preparazioni possono essere eseguite durante l'orario di lavoro e l'accesso al laboratorio è vietato al personale non addetto.
5. L'area destinata al laboratorio deve avere pareti e soffitti lavabili. Non sono indispensabili rivestimenti particolari, ma è sufficiente l'utilizzo di pitture che sopportino il lavaggio.

Se per l'ubicazione e progettazione di un nuovo laboratorio sarebbe più opportuno rispettare i più restrittivi ed impegnativi requisiti delle NBP, appare invece meno problematica, alla luce del presente articolo, l'eventuale adattamento di un laboratorio preesistente. Di fatto sembra vengono legittimate tutte le tipologie di laboratorio che, ricordiamo, è per la farmacia, praticamente da sempre, uno spazio, oltre che "obbligatorio", anche distintivo per la farmacia. Vengono posti dei vincoli restrittivi per quanto riguarda l'accesso all'area e i tempi per le operazioni di preparazione durante e dopo l'orario di apertura.

Resta inteso che la "adeguatezza" del laboratorio, in termini soprattutto di superficie e attrezzature dovrebbe quanto meno essere commisurata alle tipologie di preparazione che normalmente vengono eseguite in

farmacia e, quanto meno, rispettare vincoli improntati sulla sicurezza dell'ambiente di lavoro (DL 626/94) o di una compatibilità con i più elementari criteri "ergonomici" che permettano all'operatore di lavorare in una struttura o ambientazione idonea.

Dovrebbe comunque apparire chiaro che il requisito fondamentale del laboratorio è la possibilità che in esso si possano dare tutte garanzie di qualità al prodotto che verrà preparato, nonché del rispetto di eventuali criteri di conservazione delle Materie Prime in esso detenute.

## **Art. 5** **(Apparecchi ed utensili)**

1. Gli apparecchi, gli utensili e gli altri materiali devono essere quelli obbligatori previsti dalla tabella n.6 della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana XI edizione.
2. Gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente verificati ai sensi del decreto legislativo 29 dicembre 1992, n. 517 e successive modificazioni.
3. Il frigorifero deve essere adeguatamente pulito

La tabella 6 della F.U. XI edizione, stabilisce che in ogni Farmacia devono esservi obbligatoriamente:

- 1) **Bilancia** sensibile a 1 mg della portata di almeno 500 g o in alternativa due distinte bilance, l'una sensibile a 1 mg della portata di almeno 50 g e l'altra sensibile a 0,50 g 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) **Alcolometro centesimale.**
- 6) **Corredo di vetreria** chimica comune e graduata, sufficiente alla esecuzione delle preparazioni.
- 7) **Percolatore. Concentratore a vuoto** <sup>(1)</sup>
- 8) **Incapsulatrice** <sup>(2)</sup>
- 9) **Comprimitrice** <sup>(3)</sup>
- 10) **Sistema di aspirazione per polveri** <sup>(4)</sup>
- 11) **Stampi o contenitori per ovuli e supposte** <sup>(5)</sup>

(1) Obbligatori per le farmacie che preparano estratti. Devono essere di materiale e dimensioni adeguate al volume ed al carattere delle preparazioni da eseguire.

(2) Obbligatorio per le farmacie che preparano capsule.

(3) Obbligatorio per le farmacie che preparano compresse.

(4) Obbligatorio per le farmacie che preparano compresse, capsule, tisane o bustine.

(5) obbligatorio per le farmacie che preparano supposte e/o ovuli.

Oltre agli apparecchi elencati, le farmacie **dovranno essere fornite di tutti gli apparecchi, 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 F.U. XI ed.**

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.

Nella nota della tabella 6, evidenziata in neretto, è in sostanza precisato che l'elenco rappresenta il minimo delle attrezzature di cui è obbligatorio essere approvvigionati, e che debbono essere comunque adeguate al numero, tipologia e natura delle preparazioni che si intendono allestire in Farmacia.

Sarebbe utile inoltre considerare anche altri aspetti:

- Che le bilance (seppur rispettando i parametri del p.to 1), debbano essere comunque adeguate per precisione e capacità al tipo di preparazioni che si intende eseguire.
- Che la cappa aspirante (punto 10 nota 4) risulta essere un requisito minimo per tutti i laboratori.
- Che risultano essere indispensabili sistemi di protezione per l'operatore come camice, guanti, mascherine, occhiali, copricapo monouso.

- Che vetreria, utensili ed altri strumenti vengano conservati in apposita zona.
- Che tali strumenti ed utensili siano facilmente smontabili per permettere la loro pulizia che deve avvenire immediatamente dopo il loro utilizzo.
- Che l'apparecchio per il punto di fusione, se costituito dal sistema più semplice (ampolla in vetro e termometro immerso), deve anche essere provvisto di un adeguato sistema riscaldante (es. bunsen) che permetta di raggiungere le temperature previste per i saggi.
- Che le apparecchiature riscaldanti, o in movimento, siano opportunamente protette.

Nota:

Il repertorio delle attrezzature (vale a dire uno schedario con le caratteristiche, il programma di manutenzione ordinaria e straordinaria e controllo, i manuali ecc.), previsto dalle NBP (pag. 1161 "documentazione in farmacia"), non è menzionato nel D.M.

Per apparecchiature più complesse, anche se non espressamente indicato, sarebbe comunque opportuno tenere in apposita cartella, eventuali manuali di istruzione, eventuale documentazione circa la loro taratura, certificati di convalida, uno scadenziario e una breve descrizione delle specifiche per la manutenzione ordinaria di ogni apparecchio. Deve essere comunque precisato che l'unico strumento di misura che necessita obbligatoriamente di controllo documentato è la bilancia.

Il decreto citato al comma 2, riguarda l'attuazione delle direttive CEE in merito all'armonizzazione delle legislazione degli stati membri in materia di strumenti per pesare: esso infatti definisce preliminarmente quali siano gli "strumenti per pesare" e quelli a "funzionamento non automatico" (ossia dove è richiesto l'intervento di un operatore) e fissa i requisiti necessari per la loro conformità all'utilizzo (es. marchiatura CE).

L'unica apparecchiatura quindi che necessiti obbligatoriamente di controllo documentato è la bilancia poiché il riferimento al DL 517 29/12/02 indica che ci si riferisce a "strumenti per pesare" e non più genericamente come indicato nel D.M. "strumenti di misura": è quindi da non considerare obbligatoria la verifica periodica di altri strumenti di misura (ad es. il punto di fusione o il PH metro).

La verifica delle bilance si effettua secondo il D.Lgs 28/3/2000 n° 182 "regolamento recante modifiche ed integrazione della disciplina della verifica periodica degli strumenti metrici in materia di commercio e camere di commercio": il farmacista dovrebbe quindi inviare richiesta di verifica alla camera di commercio entro 60 giorni dall'inizio di utilizzo e successivamente ogni tre anni (art. 2 comma 2 dl 517); conservare copia della richiesta allegata alla ricevuta di ritorno ed attendere il controllo della camera di commercio o di laboratori privati accreditati dalla stessa. All'effettuazione del controllo verrà apposto un contrassegno della cui integrità è poi responsabile il farmacista.

Sebbene possa apparire ridondante, per ottemperare al requisito del comma 3 e poterlo dimostrare, è opportuno far rientrare la pulizia del frigorifero, nelle istruzioni e registrazioni relative all'art. 3 (igiene del laboratorio). Il frigorifero, comunque, non deve essere utilizzato per la conservazione di cibi e bevande.

## **Art. 6 (Contenitori)**

1. Il titolare della farmacia, ovvero il direttore responsabile, deve ottenere dal fornitore il certificato comprovante la conformità alla Farmacopea Ufficiale dei contenitori primari utilizzati per le preparazioni.

I contenitori primari sono quelli destinati a venire in contatto (in tutte le loro parti: contenitore e chiusura) con il medicamento. I contenitori secondari sono invece più propriamente gli imballi (es. scatole per inserire blister o tubetti).

La scelta dei contenitori primari, utilizzati per le preparazioni deve essere principalmente, così come per le materie prime, una scelta basata sulla conoscenza della qualità del produttore o del fornitore, nonché del rispetto dei requisiti e delle specifiche riportate nelle monografie della F.U. o delle farmacopee degli Stati membri dell'Unione Europea. E' pertanto necessario essere forniti del certificato di conformità dei contenitori primari alle specifiche alla F.U. , o alle monografie di altre farmacopee della UE.

Appare comunque legittimo (parere F.O.F.I.) avere una dichiarazione *una tantum* da parte del fornitore/produttore comprovante la conformità dei contenitori primari forniti ed utilizzati nella propria farmacia per le preparazioni, alle specifiche della F.U. o di un'altra farmacopea di Stato membro UE. Un esempio di dichiarazione "cumulativa" in tal senso, potrebbe essere:

Con la presente certifico che tutti i contenitori per uso farmaceutico forniti da questa azienda (ev. elenco), sono conformi alle specifiche delle F.U. o della Farmacopea Europea o di una farmacopea della UE.

Data

Firma del Direttore Tecnico o del Legale Rappresentante dell'azienda

In tal modo il fornitore garantisce ciò che viene ceduto alle farmacie ed in sostanza il possesso dei certificati di conformità relativi ai singoli contenitori.

Tale dichiarazione (ovvero le dichiarazioni di conformità di tutti i fornitori) deve/devono essere conservata/e come documentazione.

## **Art. 7 (Materie Prime)**

*Preliminarmente abbiamo ritenuto importante esaminare i 6 commi dell'articolo 7 relativo alle materie prime e successivamente, alla luce anche dei requisiti relativi alla documentazione (art. 11), tracciare delle indicazioni utili per garantire il rispetto delle specifiche di questo articolo.*

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

- denominazione comune e/o nome chimico;
- quantità acquistata;
- data di arrivo;
- numero di lotto, nome del produttore e nome dell'eventuale distributore;
- eventuale numero di riferimento interno attribuito dal farmacista;
- certificato di analisi, datato e sottoscritto dal responsabile di qualità del produttore e/o fornitore, che riporti la rispondenza ai requisiti di Farmacopea o alle specifiche di qualità del produttore, la data limite di utilizzazione e/o rititolazione, le condizioni di conservazione o di manipolazione

E' opportuno precisare che il decreto 18 novembre 2003 semplifica, per quanto riguarda gli adempimenti relativi alle materie prime: questo articolo del DM introduce sensibili differenze con le NBP, in entrambi i casi però i controlli quali-quantitativi non sono obbligatori, ma può essere accettato il controllo qualitativo del produttore espresso nel certificato di analisi: può essere accettata, continua l'art. 6.3 delle NBP, la certificazione da parte della ditta produttrice/fornitrice, pur rimanendo responsabilità del farmacista l'accertamento dell'identità della materia prima, del limite di utilizzo e della conservazione.

Alcuni altri aspetti delle NBP, più che altro di principio, dovrebbero comunque essere presi in considerazione: la scelta delle materie prime dovrebbe essere basata sulla **conoscenza della qualità**, ossia:

- conoscere le specifiche di qualità (indicate in F.U. o altra farmacopea UE o fornite dal produttore stesso);
- Il fornitore o produttore deve essere garante della qualità della materia prima fornita;

2. Il titolare della farmacia, ovvero il direttore responsabile, deve ottenere dal fornitore il certificato comprovante la conformità alla norme brevettuali italiane delle materie prime cedute.

Come nel caso del certificato di conformità relativo ai contenitori, appare legittimo (parere F.O.F.I.), richiedere per ottenere da tutti i fornitori/produttori da cui la farmacia acquista direttamente le materie prime, *una tantum* (e conservare agli atti come documentazione), la dichiarazione di conformità alle norme brevettuali italiane: un esempio di tale dichiarazione potrebbe essere:

Con la presente certifico che tutte le sostanze per uso farmaceutico fornite da questa azienda (ev. elenco), sono conformi alle norme brevettuali italiane.

Data

Firma del Direttore Tecnico o del Legale Rappresentante dell'azienda

Scompare nel DM, rispetto alle NBP, la differenziazione delle droghe vegetali, per le quali non si richiede quindi più nel certificato di analisi la presenza di informazione aggiuntive quali il luogo di origine e la data di raccolta.

3. Per le materie prime acquistate anteriormente al 1° gennaio 2004, il titolare della farmacia, ovvero il direttore responsabile, deve apporre sulla confezione apposita annotazione che la materia prima è stata acquistata prima di tale data.

Tale comma, di fatto "transitorio" si riferisce all'obbligo di apporre, per confermare la presa visione, sulle confezioni di materia prima (siano esse di principi attivi, reagenti, eccipienti, solventi...) acquistate prima dell'entrata in vigore di fatto del decreto 18 novembre 2003, un'annotazione che tale materia prima è stata acquistata prima del 1° gennaio 2004.

Con riferimento alle materie prime acquistate anteriormente al 1° gennaio 2004 è da tener presente che reagenti o sostanze tecniche non utilizzate per la produzione di medicinali non rientrano nel DM e quindi non sono soggette a numerazione. In ogni caso per le materie prime acquistate anteriormente al 1° gennaio, oltre all'annotazione dell'acquisto, è consigliabile per loro una numerazione (diversa da quella delle sostanze acquistate posteriormente).

Resta di fatto, comunque, responsabilità del farmacista, qualora non fosse espressamente indicata dal produttore/fornitore, l'accertamento dell'identità, dello stato di conservazione e del periodo massimo di utilizzazione.

4. Per le materie prime acquistate successivamente al 1° gennaio 2004, il titolare della farmacia, ovvero il direttore responsabile, deve apporre sulla confezione, facendo riferimento alla fattura di acquisto ovvero al documento di trasporto, un numero progressivo e la data di primo utilizzo.

Viene in pratica richiesto che venga assegnato direttamente sulla confezione (o con un'etichetta adesiva) il numero progressivo e la data in cui la materia prima è stata per la prima volta utilizzata. Per garantire che il numero progressivo sia correttamente assegnato (sostanzialmente rispettando il criterio che la progressione numerica si basi sull'ordine d'arrivo delle materie prime), è necessario (comprovandolo) fare riferimento ai Documenti di Trasporto o fatture del fornitore.

5. Tutte le materie prime presenti in farmacia devono essere numerate con numerazione unica. Sul certificato di analisi deve essere apposta la numerazione e la data di ricezione. Tale certificato deve essere conservato.

La numerazione quindi, oltre che progressiva deve essere univoca. Il numero riportato sulla confezione (comma 4) deve essere anche apposto sul certificato di analisi. Sul certificato di analisi, deve essere inoltre indicata la data nel quale è pervenuto in Farmacia (può essere diversa dalla data di arrivo della materia prima: nel qual caso è opportuno non utilizzare la materia prima per le preparazioni, in data antecedente alla ricezione del certificato).

6. 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.

Gli ultimi adempimenti espressi in tale comma riguardano il termine di utilizzo della materia prima. E' necessario indicare in etichetta la data in cui è stata eseguita l'ultima preparazione con tale materia prima e conservare per sei mesi il flacone/confezione vuoto. Nell'articolo 11 del presente decreto, viene ulteriormente ribadito l'obbligo di detenere per almeno 6 mesi dall'ultima utilizzazione il flacone vuoto.

Nota:

E' opportuno fare una precisazione, chiarita altresì dalla F.O.F.I. , circa la differenza fra una **SCHEDA TECNICA**, che in sostanza elenca, secondo una Farmacopea o in base alle specifiche di qualità del produttore, i parametri tecnici di riferimento di un prodotto, e il **CERTIFICATO DI ANALISI**, dove di fatto **devono essere riportati i risultati analitici relativi allo specifico lotto**. La **SCHEDA DI SICUREZZA**, infine, univoca per ogni materia prima, infine, raccoglie le indicazioni circa i criteri di manipolazione della sostanza stessa.

## **Materie prime: SCHEDA DI MATERIA PRIMA**

Gli adempimenti relativi alla documentazione, possono altresì essere ricondotti ad un unico documento cartaceo, come nell'esempio dell'**Allegato A**: un'opportunità potrebbe essere rappresentata da un'unica numerazione progressiva data alla scheda, all'eventuale scheda di sicurezza, al certificato di analisi ed alla relativa sostanza.

La Scheda di materia prima, comunque, non è "obbligatoria" dal momento che tutti i dati richiesti dal DM possono essere riuniti sul certificato di analisi aggiungendo a quelli che normalmente sono presenti (denominazione comune o chimica, nome del distributore, del produttore, numero di lotto, dati analitici, limite di utilizzo, dichiarazione di conformità a farmacopee o alle specifiche del produttore) quelli di competenza del farmacista (numeri progressivo, quantità acquistata, data di arrivo del certificato e della sostanza, numero del documento, data di primo utilizzo, mentre quella di fine utilizzo va riportata solo sulla confezione).

Nota.

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

### **Art. 8 (Adempimenti preliminari all'allestimento della preparazione )**

1. Il farmacista in farmacia riceve la ricetta medica e verifica che sulla medesima risultino le seguenti indicazioni:
  - nome del medico;
  - nome del paziente o codice alfa numerico, se richiesto dalla normativa;
  - data di redazione della ricetta;
  - eventuali formalismi conformi al tipo di ricetta
2. Contestualmente agli adempimenti di cui al comma 1, il farmacista deve verificare l'assenza di:
  - iperdosaggi secondo quanto riportato nella tabella 8 della Farmacopea Ufficiale XI edizione o, in tele eventualità, la dichiarazione di responsabilità da parte del medico;
  - eventuali incompatibilità chimico-fisiche.
3. In casi particolari il farmacista può utilmente richiedere il recapito telefonico del paziente/acquirente.
4. Il farmacista, inoltre, deve verificare preliminarmente in laboratorio la possibilità di allestire la preparazione.

1. la **PREPARAZIONE MAGISTRALE** (*medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente [FUI XI° pag. 1168 cap. 13]*):

#### **Verifica degli elementi di completezza della ricetta.**

a) (comma 4) per poter procedere all'allestimento di una preparazione magistrale è necessario anzitutto valutare e confermare la propria possibilità tecnica di dar luogo alla preparazione sia con riferimento alle materie prime richieste che alla forma farmaceutica e quindi alle apparecchiature presenti nel laboratorio. Inoltre è necessario valutare sul piano più specificamente tecnico la congruità dell'allestimento proposto dal medico.

Nota:

E' bene ricordare quanto espresso nelle Norme di Buona Preparazione dei medicinali in Farmacia al capitolo 12. "*nel caso in cui la farmacia aperta al pubblico, pur dotata di adeguato laboratorio, non possieda le attrezzature necessarie per eseguire una specifica preparazione (compresse, capsule...), deve fornire indicazioni sulle farmacie più vicine attrezzate per eseguire la specifica preparazione richiesta*".

b) (comma 1) una volta accertata la possibilità di allestimento si deve verificare che nella ricetta siano presenti i seguenti dati:

- nome del medico prescrittore;
- nome del paziente (o codice alfa-numerico dello stesso in rapporto alla normativa);



- gli eventuali formalismi richiesti dalle sostanze presenti;
- la posologia (benché non espressamente indicata nell'art. 8, costituisce elemento indispensabile al successivo accertamento di un eventuale sovradosaggio).

c) (comma 2) accertati i due punti precedenti si verifica che la posologia rientri nei limiti previsti dalla FUI XI°, tabella 8 pagg 1109 1155. Nel caso il principio attivo non rientri fra quelli elencati, è necessario accertare la congruità del dosaggio indicato su testi accreditati (ad es. Martindale, Medicamenta). La ricetta può essere spedita egualmente in caso di iperdosaggio qualora questo venga espressamente confermato per iscritto con una notazione dal medico prescrittore.

Infine vanno valutate ed accertate eventuali incompatibilità chimico-fisiche fra i componenti le quali, non essendo riportate nelle monografie delle sostanze presenti in FUI e PH EU, vanno, in caso di dubbio, individuate attraverso testi accreditati di tecnica farmaceutica o testi di riferimento come il Martindale che per ogni monografia riporta un capoverso con le incompatibilità.

d) (comma 3) Il farmacista ha la facoltà di richiedere il recapito telefonico del paziente, nell'ottica di un migliore rapporto informativo.

2. la **PREPARAZIONE OFFICINALE** (*medicinale preparato in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinato ad esser fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia [FUI XI° pag. 1168 cap. 13]*):

#### **Verifica degli elementi costitutivi la preparazione.**

Per quanto attiene agli adempimenti preliminari per le preparazioni officinali essi ovviamente risultano sensibilmente diversi dai precedenti, mancando una specifica ricetta medica, e potendo quindi essere allestite autonomamente dal farmacista.

Nota:

Nelle Norme di Buona Preparazione dei medicinali in Farmacia al capitolo 13 (Glossario) vengono definite le Farmacopee in vigore: la Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (costituita dai testi della XI edizione nonché dai testi della 5° edizione della Farmacopea Europea, recepita direttamente in lingua inglese e francese, con i suoi futuri supplementi quadrimestrali) e tutte le farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri dell'Unione Europea.

E' da ricordare che comunque la vendita di una preparazione officinale può essere soggetta alla presentazione di ricetta medica se il principio attivo rientra nelle tabelle 4 e 5 della FUI XI° (pagg 1099-1101).

Le verifiche consistono in:

- a) individuazione della monografia fra quelle presenti in FUI XI° ("Preparazioni farmaceutiche specifiche" pagg.795-1086) oppure in Farmacopee di stati della comunità europea, con particolare attenzione al dosaggio previsto (indicato nella FUI nell'ultima riga in corsivo di ogni monografia, qualora non specificato nella composizione quali-quantitativa) e alla forma farmaceutica.
- b) elaborazione della composizione quali-quantitativa degli eccipienti e agenti ausiliari qualora non siano specificati nel testo, ma ci si limiti ad un'indicazione generica (ad es. "in adeguato eccipiente", "in adeguato veicolo sciropposo").
- c) accertamento dell'adeguatezza tecnica (materie prime e attrezzature) del laboratorio.

È da ricordare che la preparazione officinale (come del resto la magistrale) deve essere esitata solo ai pazienti/acquirenti della farmacia produttrice e in nessun modo può essere ceduta per la vendita a farmacie terze.



## **Art. 9** **(Adempimenti successivi all'allestimento della preparazione )**

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

L'articolo si riferisce in sostanza al "foglio di lavorazione" ossia il documento che individua una determinata preparazione nei suoi elementi caratteristici e ne permette l'individuazione.

Nota:

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

Si possono distinguere due tipi di foglio di lavorazione a seconda che si tratti di preparazione magistrale o officinale.

### **1. Preparazione magistrale: foglio di lavorazione - ricetta**

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

a) (comma 1) si riportano per iscritto sulla ricetta (o sua copia) i seguenti dati:

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

b) (comma 2) in alternativa al metodo a) il farmacista può apporre direttamente copia dell'etichetta sulla ricetta (o sua copia), poiché questa contiene obbligatoriamente gli stessi dati previsti al punto precedente. Ci si deve ricordare comunque di firmare anche in questo secondo caso la ricetta.

Benché non richiesto espressamente nel decreto è bene che nel foglio di lavorazione sia riportata una nota con riferimento ai controlli effettuati (vedi cap. specifico).

## 2. Preparazione officinale: foglio di lavorazione

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

- titolo (ossia il nome) della preparazione (definizione prevista dalla FUI XI° al capitolo "Preparazioni farmaceutiche specifiche" pagg.795-1086 oppure da Farmacopee di stati membri della Unione Europea da cui si desume la preparazione).
- data (giorno, mese ed anno in cui si effettua la preparazione)
- numero progressivo (numerazione interna come precedentemente indicato).
- quantità totale allestita (quantità in grammi di formulato allestito, vale a dire di massa da ripartire e non di dosi prodotte. E' opportuno tuttavia indicare a fianco il numero di contenitori ottenuti e la loro capacità; ad esempio 2000 grammi per un totale di 20 bottiglie da 100 grammi ciascuna. *Si ricorda che la quantità max allestibile per singolo lotto è di 3000 grammi di formulato ed è possibile procedere alla preparazione di un nuovo lotto purché la quantità totale a magazzino non superi i 3000 grammi totali*).
- sostanze (si indicano le sostanze utilizzate, sia principi attivi che eccipienti e solventi, indicati con la loro denominazione comune internazionale. Non occorre riportare il numero di lotto o la numerazione interna delle sostanze).
- quantità (si indica la quantità e l'unità di misura utilizzata per singola sostanza nella produzione complessiva del lotto).
- periodo di validità (si deve indicare il giorno, mese ed anno entro cui la preparazione può essere utilizzata).
- firma del preparatore (firma del farmacista che esegue materialmente la preparazione. Nel caso esista la possibilità che diversi farmacisti si occupino di allestimento è opportuno evidenziare anche a stampatello nome e cognome del preparatore).

Benché non richiesto espressamente nel decreto è bene che nel foglio di lavorazione sia riportata una nota con riferimento ai controlli effettuati (vedi cap. specifico).

Allegato 1 <b>Foglio di Lavorazione</b>	
Titolo della preparazione: _____	
data _____	Numero progressivo _____
Quantità totale allestita _____	
Sostanze	Quantità
1.	_____
2.	_____
3.	_____
4.	_____
5.	_____
6.	_____
7.	_____
8.	_____
Periodo di validità _____	
Firma del preparatore _____	

### Preparazione: IL FOGLIO DI LAVORO

Un utile strumento per la gestione delle preparazioni, potrebbe essere rappresentato dall'esempio dell'**Allegato B**, che integra quanto già richiesto nel foglio di lavorazione con in più informazioni relative al procedimento della preparazione, e controlli eseguiti, mentre, per le preparazioni magistrali, potrebbe rappresentare un valido aiuto nel caso di preparazioni frequenti.

## **Art. 10 (Etichettatura )**

1. Il farmacista deve preparare l'etichetta indicandovi:
  - in numero progressivo della preparazione (quello apposto sulla ricetta);
  - il nome del medico (non obbligatorio nel caso di preparazione officinale);
  - il nome del paziente se previsto (non obbligatorio nel caso di preparazione officinale);
  - la data di preparazione;
  - la composizione quali-quantitativa della preparazione;
  - la data limite di utilizzazione;
  - il prezzo praticato;
  - le avvertenze d'uso;
  - le precauzioni.
2. Nell'ipotesi di mancanza di spazio sull'etichetta, il farmacista può apporre le "avvertenze d'uso" e le "precauzioni" su una seconda etichetta oppure allegarle alla preparazione su un foglio a parte.

La compilazione dell'etichetta da applicare al contenitore finale costituisce l'atto conclusivo della preparazione prima della consegna al paziente. Gli elementi da riportare in etichetta devono garantire da un lato l'individuazione del percorso di preparazione, dall'altro la sicurezza e la semplicità d'uso da parte del paziente. La chiarezza di scrittura e le dimensioni devono quindi essere adeguate e, in caso di mancanza di spazio, deve essere utilizzata una seconda etichetta sul contenitore o un foglio di avvertenze ed istruzioni da allegare alla preparazione (comma 2).

Ricordando che l'etichetta deve essere intestata alla Farmacia con denominazione, indirizzo e numero telefonico, la compilazione presenta alcune diversità a seconda che si tratti di preparazione magistrale o officinale

### **A. Preparazione magistrale: etichettatura**

(comma 1) il farmacista deve preparare l'etichetta indicando i seguenti dati:

- numero progressivo della preparazione (è il numero assegnato alla preparazione e riportato sulla ricetta che, ricordiamo, costituisce di fatto il foglio di lavorazione, secondo le modalità già descritte al precedente capitolo).
- nome del medico (nome del medico che ha firmato la ricetta cui fa riferimento il numero progressivo precedente).
- nome del paziente (cognome e nome del paziente, sue iniziali o codice se previsto dalla normativa, della ricetta cui fa riferimento il numero progressivo precedente).
- data di preparazione (data in cui si effettua la preparazione, facendo attenzione che coincida con quella eventualmente riportata sulla ricetta-foglio di lavorazione).
- composizione quali-quantitativa (indicazione di tutti i componenti utilizzati, espressi con la loro denominazione comune internazionale). Per quanto riguarda l'indicazione delle quantità utilizzate le NBP specificano che questa deve essere riportata per tutti i componenti solo per i preparati sterili (da specificare per unità di dose: ad esempio per capsula o per 100 grammi di pomata), mentre nei preparati non sterili il/i principio/i attivi devono essere riportati quantitativamente, gli altri solo indicati. Tuttavia poiché nello stesso paragrafo viene fatto salvo quanto disposto dall'articolo 37 del R.D. 30 settembre 1938 n° 1706 nel quale viene espressamente richiesta senza distinzione di forma farmaceutica la presenza in etichetta della composizione quali-quantitativa completa, sarà opportuno, a scanso di possibili contestazioni, attenersi a quest'ultima indicazione).
- data limite di utilizzazione (il periodo massimo entro cui la preparazione può essere adoperata. È preferibile non usare termini come "scade il" bensì, in accordo alla terminologia NBP, "utilizzare entro il").

### **Nota: Periodo di stabilità della preparazione**

Le indicazioni sulla determinazione del periodo di stabilità (e quindi del lasso di tempo entro il quale il medicinale deve essere utilizzato), possono venire dedotte da quanto stabilito dalle NBP (pag. 1165). Nel capitolo dedicato alla stabilità infatti vengono date indicazioni su un metodo generale per determinare il limite massimo di utilizzo (da apporre in etichetta), fermo restando che nulla vieta di indicare periodi di validità diversa da quelli ottenibili con il metodo di seguito riportato, qualora il farmacista sia in grado di dimostrare che questi sono frutto di uno studio delle caratteristiche chimico-fisiche e microbiologiche della preparazione nell'arco di tempo assegnato.

Vengono presi in considerazione due gruppi di preparazioni:

- Formulazioni solide (capsule, compresse, cartine ecc), liquide non acquose (oli, estratti glicolici, gliceriti, e anche forme semisolide quali gli unguenti), liquide con contenuto alcolico non inferiore al 25% (ad es. tinture). Il limite di utilizzo viene calcolato prendendo in esame il componente della preparazione (principio attivo o eccipiente) con la scadenza più breve: il periodo di utilizzo è pari al 25% del tempo residuo di validità di tale componente. In ogni caso non si deve superare il limite di sei mesi. (ad esempio per una preparazione in capsule che preveda tre componenti: A con scadenza, al momento del suo utilizzo, di 13 mesi, B con scadenza di 20 mesi, C con scadenza di 6 mesi sarà quest'ultimo componente a determinare la data limite che risulterà quindi di 45 giorni).
- Tutte le formulazioni non rientranti nel precedente gruppo (creme, geli, sciroppi, soluzioni ecc.) hanno un limite di utilizzo massimo di 30 giorni.

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

- prezzo praticato (il prezzo della preparazione determinato secondo il vigente Tariffario Nazionale, scorporato nei suoi costituenti principali: sostanze, onorario, diritti addizionali, recipiente).
- avvertenze d'uso (fra le avvertenze d'uso la principale, indispensabile, è la posologia che viene dedotta dalla ricetta medica. Altre avvertenze di carattere più generale, possono riferirsi al campo di applicazione della preparazione: ad esempio "uso esterno", "uso interno", "gocce nasali", alla natura della forma farmaceutica: ad esempio "agitare prima dell'uso", "mescolare prima dell'uso"; alla natura del preparato: "utilizzare solo se limpido", "utilizzare entro 4 settimane dall'apertura").
- precauzioni d'uso (sono tutte quelle indicazioni che possono aiutare un corretto utilizzo della preparazione, nel campo della conservazione: ad esempio "tenere lontano da fonti di calore", "infiammabile", "conservare a temperatura +2 +8°C" o nel campo della sicurezza: ad esempio "tenere fuori della portata dei bambini", "tossico").

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

È buona norma controllare, nel caso si scelga l'opzione principale prevista dall'articolo 9 comma 1 relativa alla scrittura degli elementi sulla "ricetta-foglio di lavorazione", che i dati riportati in etichetta coincidano con quelli scritti sulla ricetta.

### **B. Preparazione officinale: etichettatura**

L'etichetta di una preparazione officinale si differenzia da quella magistrale per gli aspetti legati alla mancanza di prescrizione iniziale; di conseguenza, fermi restando gli altri punti indicati al paragrafo precedente, si possono sviluppare le seguenti osservazioni, ricordando che l'etichetta deve riportare chiaramente la denominazione della preparazione come da monografia relativa in FU:

- numero progressivo (è il numero assegnato al lotto preparato e che si riferisce al foglio di lavorazione relativo. Le etichette di tutte le confezioni in cui tale lotto è stato ripartito devono riportare il medesimo numero).
- nome del medico (non previsto nelle preparazioni officinali dispensabili senza ricetta; qualora invece la preparazione sia soggetta alla vendita su presentazione di ricetta medica (sostanze presenti nelle tabelle 4 e 5 della FUI XI° pagg. 1109-1101), è necessario scrivere al momento della consegna il nome del medico prescrittore).
- nome del paziente (si opera come al punto precedente, apponendo in un secondo tempo il nome o le iniziali del paziente in caso di presentazione di ricetta medica).
- prezzo praticato (non è obbligatoria la sua presenza, poiché è previsto espressamente solo per i preparati magistrali).

## NOTE SUL DI CONTROLLO

Dal momento che il DM 18/11/03 costituisce un'integrazione che semplifica il testo delle NBP della FUI XI°, per tutto ciò che non è espressamente riportato in esso bisogna fare riferimento alle indicazioni del testo in Farmacopea. Così è opportuno ricordare che, fra gli adempimenti successivi alla preparazione previsti dall'articolo 9, pur non essendovi espliciti riferimenti ai controlli di qualità, questi non possono evidentemente essere omessi poiché parte integrante della procedura utilizzata a garanzia della sicurezza ed efficacia del preparato (FUI XI°, pag. 1163).

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

I controlli obbligatori previsti dalle NBP sono i seguenti:

- verifica della correttezza della procedura eseguita** (in sostanza un riepilogo della rispondenza qualitativa delle sostanze utilizzate, della loro pesata, del metodo di preparazione utilizzato).
  
- controllo dell'aspetto** (le caratteristiche organolettiche del preparato: colore, odore, omogeneità, eventualmente il sapore per gli usi interni. In particolare per le soluzioni va verificata la limpidezza e l'assenza di precipitati o particelle visibili ad occhio nudo; per le emulsioni la stabilità delle fasi e/o la loro ridispersibilità in caso di separazione prevista; per le sospensioni la velocità di dispersione e l'omogeneità del particolato. Può essere utile, se questo riveste particolare importanza per la preparazione, il controllo del PH di soluzioni, emulsioni o gel).
  
- controllo del confezionamento e della tenuta** (l'integrità del contenitore, la corrispondenza del peso, volume o quantità di dosi contenute rispetto a quanto dichiarato in etichetta, la perfetta tenuta della chiusura anche in condizioni di normale manipolazione della confezione).
  
- verifica della corretta compilazione dell'etichetta** (in sostanza un riepilogo della presenza sull'etichetta degli elementi già individuati all'articolo 10).
  
- uniformità di massa** L'esecuzione del saggio di uniformità di massa (richiesto solo per le preparazioni a dose unica ad esempio compresse, capsule, cartine, supposte, soluzioni per somministrazione monodose) si differenzia a seconda che venga applicato alle preparazioni officinali o alle preparazioni magistrali.

**a. Preparazioni officinali:** si applica il metodo di analisi 2.9.5 indicato in FUI XI° (pag. 266); esso si effettua pesando singolarmente 20 dosi con una bilancia di sensibilità adeguata (al milligrammo per pesate inferiori al grammo), si riportano i valori, si sommano e se ne individua il *peso medio* dividendo la somma per 20. Il controllo si considera superato quando il confronto dei singoli pesi con il *peso medio* non evidenzia più di due unità con uno scarto superiore (e nessuna unità con scarto maggiore del doppio) dei valori determinati applicando le deviazioni percentuali riportate nella tabella FU 2.9.5.-1 pag. 267 (variabili a seconda della forma farmaceutica e del suo peso unitario). Per quanto attiene alle forme farmaceutiche in capsule, si deve procedere pesando ogni singola capsula integra, svuotandola quindi il più possibile del contenuto e successivamente ripesando l'involucro vuoto: il valore di massa da considerare per la tabella 2.9.5.-1 è dato dalla differenza fra le due pesate.

**b. Preparazioni magistrali:** si applica quanto disposto dalle NBP (pag. 1163). In questo caso non viene specificata la numerosità delle dosi da considerare, ma soltanto la sua adeguatezza in rapporto alla consistenza numerica della preparazione (ad esempio può essere utile stabilire, come standard interno, che fino a 200 dosi si considerino 10 campioni e per quantità superiori 20 campioni). Le dosi vengono pesate singolarmente, si sommano i valori ottenuti e si divide il risultato per il numero di dosi considerate, ottenendo il peso medio. Il controllo si considera superato quando il peso di nessuna dose si discosta di una percentuale  $\pm 10\%$  dal peso medio. Inoltre, considerato il carattere di estemporaneità della preparazione magistrale e il suo legame con una ricetta specifica, le forme farmaceutiche in capsule vengono pesate integre, senza l'apertura e lo svuotamento previsto per le preparazioni officinali.

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

## **Art. 11** **(Conservazione della documentazione)**

1. Le ricette ripetibili e non ripetibili e, per le preparazioni officinali, i fogli di lavorazione devono essere conservati per sei mesi.
2. Le ricette contenenti prescrizioni di preparazioni e sostanze stupefacenti appartenenti alle tabelle I, II, III, IV devono essere conservate per cinque anni dall'ultima registrazione sul registro di entrata e uscita.
3. I flaconi vuoti di materie prime e relativi certificati di analisi devono essere conservati per sei mesi dall'ultimo utilizzo della materia prima che vi era contenuta.

L'articolo 11, definisce i termini di conservazione delle ricette mediche e dei fogli di lavorazione: il termine è fissato in 6 mesi. Il comma 2 (ribadendo quanto disposto nel DPR 309/90 "testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e delle sostanze psicotrope"), indica che per le ricette contenenti prescrizioni di preparazioni di sostanze appartenenti alla prime quattro tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope, la conservazione delle ricette viene innalzata a 5 anni a far data dall'ultima registrazione.

Il comma 3 dispone che i contenitori (flaconi) vuoti e i certificati di analisi delle materie prime debbono essere conservati per 6 mesi a partire dal momento dell'ultimo utilizzo.


E' bene precisare e ribadire ancora una volta, che il fine ultimo delle Norme di Buona Preparazione e il decreto 18 novembre 2003, è quello di permettere da una parte una uniformità nella gestione delle preparazioni in tutto il territorio nazionale, e dall'altra di garantire la qualità della preparazione stessa. Un qualunque sistema di "qualità" ha tra i principi quello di "*scrivere ciò che si fa e fare ciò che è scritto*". E' su questo principio che si determina l'esigenza di avere ampia documentazione che serva a dimostrare nel tempo il rispetto di quanto disposto dalla norma.

Quindi la ricetta medica (o copia di essa), con i dati in essa riportati, il foglio di lavorazione, l'etichetta, o comunque le indicazioni in essa riportate, così come la documentazione che garantisca la qualità delle materie prime, deve essere conservata per un tempo sufficiente a garantire la "tracciabilità", per una eventuale verifica successiva, delle operazioni relative alla preparazione eseguite e delle sostanze utilizzate per tali preparazioni. E' opportuno precisare che per i fogli di lavorazione, i sei mesi per la conservazione, decorrono dalla data limite di utilizzo della preparazione.

Nella Scheda sinottica 3, vengono riassunti gli adempimenti relativi alla documentazione: in neretto vengono indicati i documenti chiaramente espressi nel decreto, mentre gli altri documenti (evidenziati in azzurro sulla scheda), possono essere di supporto per garantire l'effettivo svolgimento delle operazioni o attività richieste nel rispetto dei requisiti della norma.

### Nota:

Forse è bene riflettere, in conclusione, sul fatto che questo DM abbia di fatto eliminato una vera "tracciabilità" della preparazione poiché non richiedendo (come le NBP) il riferimento ai numeri di lotto delle materie impiegate sul foglio di lavorazione (sia per gli officinali che per i magistrali). Si possono utilizzare infatti (visto che non vi sono prescrizioni in merito) indistintamente lotti diversi se presenti in farmacia, inoltre si possono utilizzare, con la stessa denominazione chimica, materie prime con diverse caratteristiche (ad es. olio di vaselina a diverso peso specifico, acido bórico a diversa granulometria) che possono comportare non riproducibilità della preparazione oltre che sviare eventuali controlli a posteriori.

 Ordine dei Farmacisti della Provincia di Treviso	<b>CHECK-LIST</b>  <b>Auto-Verifica Periodica</b>	Farmacia:
		Data verifica:

## A - Parte Generale

### A1.

Numero Medio Mensile di Preparazioni Magistrali eseguite in Farmacia: \_\_\_\_  
 Tipologia di preparazioni ricorrenti: \_\_\_\_\_

Numero Medio Mensile di Preparazioni Officinali eseguiti in Farmacia: \_\_\_\_  
 Tipologia di preparazioni ricorrenti: \_\_\_\_\_

### A2 . Se vengono eseguite Preparazioni Officinali:

a) La/le Farmacopea/Farmacopee di riferimento sono: \_\_\_\_\_

b) La consistenza numerica è compatibile:

- con il criterio dei 3000gr di massa ottenuto;  
 in base del numero medio (documentato) delle ricette presentate;

## B – Laboratorio

### B1. L'area destinata al laboratorio è:

- Separata dagli altri locali della farmacia;
- Separabile dagli altri locali della farmacia  
 Con quale metodo di separazione: \_\_\_\_\_
- Non separata o non separabile;  
 Le preparazioni vengono eseguite durante l'orario di chiusura?  
SI      NO  
 L'accesso al laboratorio è controllato e riservato al personale addetto?  
SI      NO

### B2. La pulizia del laboratorio è affidata:

- direttamente al Titolare o Direttore responsabile della Farmacia;
- ad altro personale dipendente;  
 Sono redatte istruzioni per la pulizia del laboratorio?:  
SI      NO  
 Sono state consegnate al personale addetto?:  
SI      NO

### B3. Il laboratorio è dotato degli apparecchi obbligatori (adeguati al numero e natura delle preparazioni allestite in farmacia)?:

- SI      NO

**B4.** E' stata inoltrata alla Camera di Commercio la richiesta di verifica periodica della/e bilance (richiesta da fare ogni tre anni)?:

SI      NO

**B5.** Copia di tale richiesta è conservata agli atti?

SI      NO

## **C – Contenitori e Materie Prime**

**C1.** Il/i fornitore/i di contenitori primari ha/hanno rilasciato una dichiarazione di conformità che certifichi il rispetto dei requisiti della FU o di una Farmacopea della UE?

SI      NO

**C2.** Tale/i certificato/i è/sono conservato/i come documentazione?

SI      NO

**C3.** Per le Materie Prime è stato ottenuto dal/dai fornitore/i la dichiarazione di conformità alle norme brevettuali italiane?

SI      NO

**C4.** Verificare che la documentazione relativa alle Materie Prime presenti in laboratorio contenga:

- i dati relativi al fornitore, data arrivo e Documento di Trasporto/Fattura (presenti nel DdT);
- i dati relativi alla denominazione, numero di lotto, limite di utilizzo, condizioni di conservazione (presenti in etichetta);
- Eventuali condizioni di manipolazione (schede di sicurezza);
- Il certificato di analisi

**C5.** Verificare che il certificato di analisi:

- rispetti i requisiti del DM (denominazione, numero certificato, lotto, indicazione FU di riferimento, data fabbricazione o ultimo controllo, dati analitici, risultati delle analisi, data e firma del responsabile);
- Sia numerato con lo stesso numero progressivo presente sulla confezione;
- Abbia riportata la data di ricevimento del certificato;

**C6.** Verificare che sull'etichetta delle confezioni presenti in laboratorio ed utilizzate per le preparazioni sia indicato:

- Il riferimento al numero del documento di acquisto;
- Il numero progressivo (univoco a quello riportato sul certificato di analisi);
- La data di primo utilizzo della Materia Prima;
- La eventuale dicitura "Materia prima acquistata prima del 1° gennaio 2004" (e numerazione progressiva diversa da quella per le confezioni acquistate dopo tale data);



## D – La ricetta medica e il Foglio di Lavorazione

**D1.** Viene verificato che nelle ricette mediche risultino essere rispettati i formalismi (nome del medico e del paziente – o codice alfanumerico – data di redazione della ricetta, altri ev. formalismi)?

SI NO

**D2.** Viene verificata l'assenza di iperdosaggi?

SI NO

**D3.** Verificare che sulle copie delle ricette o sugli eventuali originali (RNR), relativi a preparazioni allestite, e tenute agli atti, sia riportato (con eventuale copie dell'etichetta):

- il numero progressivo della preparazione;
- la data di preparazione;
- la data limite di utilizzazione della preparazione;
- l'elenco degli ev. eccipienti aggiunti;
- il prezzo praticato;
- le avvertenze d'uso ed eventuali precauzioni;
- la firma del farmacista preparatore.

**D4.** Nel caso di preparazioni officinali, viene compilato correttamente in ogni sua parte il foglio di lavorazione?

SI NO

**D5.** Sul foglio di lavorazione è riportata la firma del farmacista preparatore?

SI NO

## E – Preparazione ed Etichettatura

**E1.** Vengono eseguiti controlli di qualità sulle preparazioni allestite in Farmacia?

SI NO

**E2.** Se SI, indicare la natura di tali controlli:

---

---

---

**E3.** Verificare che sulle etichette per le preparazioni eseguite venga indicato:

- Il numero progressivo della preparazione (il medesimo riportato sulla ricetta);
- Il nome del medico (per preparazioni magistrali);
- eventualmente il nome del paziente (se previsto);
- la data di preparazione;
- la composizione quali-quantitativa della preparazione;
- la data limite di utilizzazione;
- il prezzo praticato;
- le avvertenze d'uso ed eventuali precauzioni;

## F – Documentazione ed archiviazione

**F1.** Le ricette mediche (o le copie), correttamente compilate, vengono archiviate per sei mesi dalla data della preparazione (o 5 anni se relative a sostanze stupefacenti)?

SI      NO

**F2.** Gli eventuali fogli di lavorazione relativi a preparazioni officinali allestite, vengono conservati per 6 mesi?

SI      NO

**F3.** I flaconi vuoti relativi alle materie prime utilizzate per le preparazioni sono conservati per sei mesi?

SI      NO

**F4.** I certificati di analisi relativi a materie prime utilizzate per le preparazioni sono conservati per sei mesi?

SI      NO

**F5.** Sull'etichetta delle confezioni vuote sono indicate le date di ultimo utilizzo?

SI      NO

**F6.** Verificare che la documentazione comprenda inoltre:

- la documentazione relativa alla revisione periodica degli strumenti di misura;
- l'eventuale istruzione per la pulizia del laboratorio;
- Il/i certificato/i di conformità alla FU per i contenitori primari utilizzati;
- il certificato di conformità alle norme brevettuali italiane per le materie prime;
- le eventuali schede di sicurezza per le materie prime utilizzate;

**F7.** la documentazione viene archiviata in maniera tale da essere resa immediatamente disponibile in caso di controlli da parte dell'Autorità preposta alla verifica?

SI      NO

note:

---

---

---

---

---

---

---

Auto-Verifica n°	data	Firma
------------------	------	-------



Ordine dei Farmacisti della  
Provincia di Treviso

## SCHEDA MATERIA PRIMA

Farmacia: \_\_\_\_\_

Scheda n° \_\_\_\_\_

Sostanza: \_\_\_\_\_

Numero assegnato: \_\_\_\_\_ (\*)  
(codice interno assegnato)

Data di arrivo: \_\_\_\_\_

N° documento: \_\_\_\_\_ (\*)  
(Documento di Trasporto, Fattura)

Produttore: \_\_\_\_\_

Rivenditore: \_\_\_\_\_

Distributore: \_\_\_\_\_  
(Grossista)

Quantità: \_\_\_\_\_

Numero Lotto di produzione : \_\_\_\_\_

Certificato di analisi n°: \_\_\_\_\_ Ricevuto in data: \_\_\_\_\_

Data limite di utilizzazione: \_\_\_\_\_

Data limite di rititolazione: \_\_\_\_\_

Conservazione: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Manipolazione: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Scheda di Sicurezza n° \_\_\_\_\_

Note: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Data prima utilizzo (*)	_____
----------------------------	-------

Data ultimo utilizzo (*)	_____
-----------------------------	-------

Termine di conservazione scheda, contenitore e Certificato di Analisi	_____
---	-------

(\*) dati da riportare anche sull'etichetta della confezione originale

**ALLEGATO A**



Ordine dei Farmacisti della  
Provincia di Treviso

## FOGLIO DI LAVORO

Farmacia: \_\_\_\_\_

Foglio di lavoro n° \_\_\_\_\_  
(numero progressivo preparazione)

Denominazione Prodotto: \_\_\_\_\_  
(titolo della Preparazione)

Preparazione Magistrale

Ricetta Medica dott.: \_\_\_\_\_

del: \_\_\_\_\_  RR  RNR  Stup.

Preparazione Officinale

FU riferimento: \_\_\_\_\_

Data di preparazione: \_\_\_\_\_

### Formola da eseguire

Forma farmaceutica:	Posologia:	Quantità	Funzione
sostanza			

### Materie Prime impiegate

Sostanza	Codice interno	N° lotto	Quantità pesata (g)

### Procedimento di preparazione

\_\_\_\_\_

### Controlli effettuati

\_\_\_\_\_

Tipo di contenitore: \_\_\_\_\_ Periodo di validità assegnato: \_\_\_\_\_

Resa: \_\_\_\_\_

Firma del preparatore: \_\_\_\_\_

Allegati:

- Ricetta / copia Ricetta  
 copia Etichetta

**ALLEGATO B**

## NORME DI BUONA PREPARAZIONE DEI MEDICINALI IN FARMACIA

### 1. GENERALITÀ

#### OBBIETTIVO

Questo documento ha lo scopo di dare norme sulla buona preparazione dei medicinali in farmacia, per garantire la qualità come supporto imprescindibile all'efficacia e alla sicurezza del medicinale.

La preparazione dei medicinali su ordinazione del medico (preparato o formula magistrale) o in base alle indicazioni di una farmacopea dell'Unione Europea (preparato o formula officinale) è una componente importante dell'esercizio della professione di farmacista.

La qualità, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali preparati dal farmacista tuttavia non dipendono soltanto dalla sua professionalità, dalla sua competenza scientifica e dalla continua interazione con il medico prescrittore e con il paziente. Esse dipendono anche dall'accurata organizzazione e dal costante controllo che il farmacista dedica al lavoro di preparazione del medicinale in tutte le fasi, anche successive alla sua vendita. L'organizzazione di un efficiente sistema integrato di gestione, che garantisca il controllo continuo e la documentabilità del lavoro svolto dalla farmacia, risponde all'esigenza fondamentale di salvaguardare la salute del paziente. In questo modo si fornisce inoltre un riferimento certo sia all'autorità sanitaria per valutare la qualità del processo di preparazione, sia al farmacista e al medico prescrittore per le rispettive responsabilità legali (con la possibilità di tutelare la loro professionalità) e per poter ripetere eventualmente la preparazione. Il sistema integrato di gestione è utilizzabile anche ai fini di un eventuale accreditamento nell'ambito del Sistema di Assicurazione della Qualità.

#### PRINCIPI GENERALI

La buona pratica di preparazione dei medicinali in farmacia è basata sui seguenti principi generali:

- adeguatezza delle risorse strutturali, strumentali, umane, organizzative e gestionali alla tipologia e al carico di lavoro svolto dalla farmacia
- identificazione delle responsabilità
- qualità delle materie prime
- controllo costante e documentato sulle fasi di lavoro
- manutenzione, calibrazione e aggiornamento della strumentazione
- aggiornamento continuo e specifico del personale

#### CAMPO DI APPLICAZIONE

Le norme di seguito descritte si applicano alle preparazioni, magistrali o officinali, eseguite in farmacia, sia essa aperta al pubblico che ospedaliera.

La farmacia che esegue preparati officinali non sterili su scala ridotta e preparati magistrali non sterili può discostarsi in

parte da quanto descritto nei paragrafi che seguono, purché sia in grado di mantenere sotto controllo, dimostrandolo, l'intero processo.

### 2. GESTIONE DELLA QUALITÀ IN FARMACIA

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

La complessità e la formalizzazione del sistema di assicurazione della qualità dipendono dalla tipologia e dal carico di lavoro della farmacia. Comunque la farmacia nella quale si eseguono preparazioni deve mantenere costantemente sotto adeguato controllo tutte le fasi del processo preparativo.

La gestione della qualità in farmacia si basa essenzialmente su tre strumenti: responsabilità, pianificazione e documentazione delle attività.

#### RESPONSABILITÀ

Il farmacista titolare o direttore è il responsabile generale. All'interno della gestione della qualità, 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

E' altresì responsabilità del farmacista titolare o direttore fare in modo che 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 discusse ai capitoli 3-12. Esse devono essere sempre effettuate sotto il controllo di un responsabile.

#### PIANIFICAZIONE

La pianificazione delle attività della farmacia in funzione degli obiettivi di qualità è essenziale ed è una attribuzione tipica della dirigenza della farmacia. Tuttavia la pianificazione deve essere integrata a tutti i livelli nelle attività della farmacia, dal magazzino all'archivio. L'efficacia della pianificazione è direttamente correlata all'efficienza con cui la farmacia è in grado di rispondere anche alle richieste che per loro natura non possono essere facilmente programmate.

Ciascuna farmacia deve stabilire proprie regole di comportamento per il funzionamento del laboratorio e convalidare, per quanto possibile, i processi di allestimento dei medicinali; la convalida di un processo è un programma documentato che dà un elevato livello di sicurezza che quel

processo produrrà costantemente un risultato conforme alle specifiche predeterminate ed agli attributi di qualità.

## DOCUMENTAZIONE DELLE ATTIVITA'

Per le attività descritte ai capitoli 3-12, la farmacia deve utilizzare procedure scritte, periodicamente aggiornate, che possono essere in forma cartacea e/o elettronica. Nel caso che siano solo in forma elettronica, le procedure devono essere comunque di facile accesso al personale addetto.

L'attività connessa con la preparazione dei medicinali sia direttamente sia indirettamente (per esempio: attribuzione delle mansioni, acquisti, immagazzinamento, archiviazione) deve essere documentata. La documentazione delle materie prime e delle preparazioni descritta al capitolo 5 deve essere in forma cartacea.

L'archivio che contiene la documentazione deve essere efficacemente protetto. Il titolare o il direttore della farmacia nomina il responsabile dell'archivio.

## 3. PERSONALE

**3.1.** Il personale addetto alla preparazione dei medicinali nel laboratorio della farmacia deve avere la qualifica e la competenza necessarie. Il responsabile di ciascuna preparazione è un farmacista, il quale può fare eseguire, se le attività di preparazione sono significative nella farmacia, parte delle operazioni più semplici e ripetitive da personale tecnico o tirocinante, purché autorizzato e sotto la sua diretta supervisione e la sua responsabilità; in ogni caso il personale operante deve essere adeguato alla quantità di lavoro svolto dalla farmacia.

**3.2.** Compiti e responsabilità devono essere attribuiti in modo chiaro e per iscritto. Devono essere stabiliti dei programmi dettagliati che prevedano delle procedure di istruzione ai compiti specifici assegnati al personale che opera nel laboratorio, in particolare per quello la cui attività può influire sulla qualità dei medicinali preparati.

Le operazioni già convalidate che richiedano l'uso di mezzi meccanici o semiautomatici possono essere eseguite anche dal personale tecnico o da tirocinanti, sotto la diretta responsabilità "in vigilando" del farmacista preparatore. In ogni caso il personale tecnico e i tirocinanti possono essere assegnati solo a compiti ben individuati e limitati e devono essere debitamente istruiti nelle loro mansioni in modo da comprenderne l'importanza ai fini della qualità; i loro compiti devono essere precisi ed inequivocabili, dati per iscritto ed aggiornati se necessario.

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

## 4. LABORATORIO E ATTREZZATURE

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

Il laboratorio deve avere le pareti, il soffitto e il pavimento di materiale non poroso, preferibilmente liscio, resistente e non sgretolabile, privo di parti che perdono il rivestimento, capace di sopportare l'acqua calda e i detergenti; la pulizia deve avvenire regolarmente secondo procedure appropriate, che garantiscano la massima igiene e, se le circostanze lo richiedono, la sanitizzazione dell'ambiente. Il laboratorio deve avere un piano di lavoro di materiale inerte, resistente, di facile pulizia e disinfezione, se necessario.

Le condizioni ambientali come la luce solare, l'illuminazione, la temperatura, l'umidità, la ventilazione, ecc. devono essere appropriate e tali da non esercitare effetti negativi, direttamente o indirettamente, sulla preparazione dei medicinali e sul corretto funzionamento delle apparecchiature; se necessario, le condizioni ambientali devono poter essere controllate per adattarle alle varie esigenze.

Il laboratorio deve essere mantenuto sempre libero da qualunque infestazione mediante adeguate misure preventive. Il laboratorio deve essere soggetto ad un adeguato programma di manutenzione periodica.

**4.2.** Le strutture presenti devono essere conformi alla vigente normativa sotto il profilo della sicurezza e devono rispondere ai requisiti richiesti dal sistema di assicurazione della qualità sotto il profilo del controllo del funzionamento e della gestione delle emergenze derivanti da rotture o interruzioni di corrente. Il laboratorio dovrebbe poter 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; tali gruppi di continuità devono essere soggetti a manutenzione e controllo.

**4.3.** Le apparecchiature, gli utensili, il corredo di vetreria e la strumentazione, oltre quello minimo previsto dalla Tabella n. 6 della F.U., devono essere adeguati al numero ed alla natura delle preparazioni abitualmente eseguite.

Le apparecchiature non devono alterare le sostanze con cui vengono a contatto, né contaminarle con prodotti, come i lubrificanti, necessari al loro funzionamento; esse dovrebbero essere facilmente smontabili per consentirne una regolare pulizia. La vetreria e la strumentazione devono essere accuratamente pulite dopo ogni utilizzo e, se necessario, disinfettate e sterilizzate; la vetreria, gli utensili e le apparecchiature devono essere conservati adeguatamente in apposita zona.

Nella preparazione di medicinali sterili si deve usare solo vetreria sterile e parti sterili monouso oppure sterilizzate mediante trattamento convalidato periodicamente.

Tutte le apparecchiature, in particolare quelle che generano movimento o riscaldamento, devono essere utilizzate da personale all'uopo addestrato secondo procedure scritte.

Gli strumenti di misura devono essere periodicamente e regolarmente controllati e calibrati secondo dei programmi di uso e di manutenzione che prevedano anche semplici procedure di verifica dello strumento prima di ogni utilizzazione.

## 5. DOCUMENTAZIONE IN FARMACIA

Per realizzare il sistema di assicurazione della qualità è necessaria una documentazione, scritta o su sistema informatico, redatta in modo chiaro onde evitare ambiguità di interpretazione, datata e sottoscritta dal titolare o dal direttore o da un responsabile da lui appositamente nominato.

Devono esistere almeno le procedure principali previste dal sistema di assicurazione della qualità.

Tutta la documentazione deve essere conservata in un apposito archivio, efficacemente protetto e accessibile soltanto al personale autorizzato.

La documentazione relativa al processo di preparazione riguarda:

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

#### **Locali**

Deve essere disponibile la documentazione relativa all'idoneità dei locali e alla manutenzione periodica (vedi paragrafo 4.1).

#### **Attrezzature**

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

#### **Materie prime**

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

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

#### **Preparati magistrali e officinali**

La documentazione deve riportare:

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

Per i preparati magistrali la documentazione deve anche riportare:

- numero progressivo,
- nome del medico prescrittore,
- nome del paziente, se noto.

Per i preparati officinali la documentazione deve anche riportare:

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

## **6. MATERIE PRIME**

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

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

**6.1.** La scelta della fonte di approvvigionamento delle materie prime deve essere effettuata considerando la qualificazione del fornitore che deve dare ogni garanzia per l'attestazione della qualità del prodotto venduto. Per essere qualificato un fornitore, per ogni materia prima, deve attestare:

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

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

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

**6.4.** Le droghe vegetali devono essere fornite alla Farmacia in confezione integra, recante in etichetta, oltre a quanto specificato al punto 6.1, le seguenti indicazioni:

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

## **7. OPERAZIONI DI PREPARAZIONE**

Tutte le procedure e le istruzioni di lavoro devono essere riportate in forma scritta, in dettaglio e devono essere



corredate di un foglio di lavoro in cui vengano riportate, anche dall'operatore, le varie fasi della preparazione. Nelle istruzioni andranno anche indicati tutti i controlli da eseguire. Nel caso di preparazioni magistrali potranno essere sufficienti istruzioni più generiche a seconda della forma farmaceutica.

Procedure particolari dovranno essere previste in caso di utilizzazione di prodotti pericolosi e/o nocivi.

Le istruzioni dovranno essere periodicamente aggiornate.

Il farmacista responsabile della preparazione deve individuare gli eventuali punti critici delle operazioni di preparazione nei quali eseguire gli opportuni controlli. In ogni caso prima di iniziare la preparazione si devono eseguire le seguenti verifiche:

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

L'operatore dovrà inoltre eseguire preventivamente tutti i calcoli numerici relativi alle quantità dei vari prodotti che dovranno essere utilizzati, facendo particolare attenzione alle cifre significative da considerare in base all'ordine di grandezza delle quantità delle singole sostanze da utilizzare.

Le operazioni di preparazione non devono essere interrotte per assolvere altri compiti.

Di norma non devono essere eseguite contemporaneamente preparazioni diverse dallo stesso operatore. Qualora si operasse in contemporanea nello stesso ambiente, dovranno essere adottate tutte le precauzioni, compresi eventuali

controlli sul prodotto finito, necessarie ad evitare possibili contaminazioni crociate. Dopo ogni preparazione tutte le apparecchiature e strumentazioni utilizzate dovranno essere trattate come descritto nel capitolo 4. *Laboratorio e attrezzature*.

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

L'etichetta dovrà essere compilata secondo quanto riportato al capitolo 9. *Confezionamento ed etichettatura*.

## 8. CONTROLLO DI QUALITA' DEL PREPARATO

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

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

Il preparatore assicura sotto la sua personale responsabilità e documenta la qualità e la quantità dei prodotti usati, la correttezza delle operazioni eseguite e l'esatta rispondenza alle procedure stabilite in accordo con codici di preparazione accreditati dalla Federazione degli Ordini dei farmacisti italiani.

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

<b>Controlli da effettuare sul prodotto finito</b>	<b>Preparati</b>	<b>Dose unica</b>	<b>Soluzioni</b>	<b>Emulsioni</b>
Verifica della <b>correttezza delle procedure</b> eseguite	SI	SI	SI	SI
Controllo dell' <b>aspetto</b>	SI	SI	SI	SI
Controllo del <b>confezionamento</b> e in particolare della sua tenuta	SI	SI	SI	SI
Verifica della corretta compilazione dell' <b>etichetta</b> compresa l'indicazione delle modalità di conservazione e di vendita.	SI	SI	SI	SI
L' <b>uniformità di massa</b> 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 $\pm 10$ per cento del peso medio. Nel caso delle <b>capsule</b> , il controllo dell'uniformità di massa si effettuerà sulle capsule piene.	NO	SI	NO	NO
La <b>quantità</b> o il numero di dosi forma da dispensare.	NO	SI	NO	NO
L'aspetto e l'assenza di <b>particelle visibili</b> a occhio nudo,	NO	NO	SI	NO
Il <b>pH</b> , se necessario.	NO	NO	SI	NO
L' <b>aspetto</b> del preparato	NO	NO	NO	SI
La <b>ridispersibilità</b> delle fasi.	NO	NO	NO	SI

(tabella riassuntiva)

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

Per i preparati officinali eseguiti in scala ridotta la verifica sperimentale della conformità del preparato alle singole specifiche riportate nella Farmacopea, ovvero alle specifiche della singola monografia della preparazione farmaceutica, alle specifiche delle monografie generali attinenti e alle specifiche delle monografie di materie prime deve intendersi obbligatoria (vedere: prescrizioni generali della Farmacopea

Ufficiale della Repubblica italiana, Monografie di Preparazioni farmaceutiche specifiche).

Ciò non implica (vedere Prescrizioni Generali della Farmacopea Europea, Generalità) che sia obbligatorio effettuare l'insieme dei saggi di ciascuna monografia connesso con il preparato per valutare la conformità alla Farmacopea. Possono essere infatti usati, al fine di controllo, metodi alternativi a condizione che permettano, senza equivoci, di decidere che le norme di Farmacopea sarebbero state soddisfatte qualora fossero stati usati metodi ufficiali.



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

Il controllo finale dovrà essere eseguito da una persona diversa da quella che ha effettuato la preparazione, secondo quanto previsto dal sistema di qualità adottato dal laboratorio di preparazione (vedere capitolo 2. *Gestione della qualità in farmacia*).

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

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

## 9. CONFEZIONAMENTO ED ETICHETTATURA

**9.1.** Il contenitore primario deve essere scelto tra quelli previsti dalla farmacopea in vigore, debitamente certificato dal fabbricante, idoneo alle caratteristiche della preparazione e in grado di garantire la qualità del preparato per tutto il suo periodo di validità. Il contenitore primario potrà essere sigillato qualora esigenze tecniche lo rendano consigliabile (per es. blister, bustine termo-saldate, ecc.); deve poter essere utilizzato con facilità dal paziente, consentire agevolmente e razionalmente il prelievo del medicinale, essere proporzionato al contenuto ed avere, se necessario, una chiusura a prova di bambino.

Il contenitore primario deve essere pulito prima dell'utilizzazione secondo un programma che preveda anche il risciacquo con acqua deionizzata, l'asciugatura e, se richiesto, la disinfezione e l'eventuale sterilizzazione.

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

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

## 10. STABILITÀ DEL PREPARATO

Il farmacista nell'assegnazione della data limite per l'utilizzazione delle preparazioni da lui effettuate, oltre ai fattori connessi con la natura della preparazione e con la procedura della stessa, deve consultare ed applicare la pertinente documentazione e letteratura di carattere generale ed in particolare, se disponibile, quella concernente la singola e specifica preparazione in atto tenendo anche presente:

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

In assenza di informazioni sulla stabilità devono essere osservati, per preparati non sterili, i seguenti limiti di utilizzazione della preparazione stessa conservata nelle condizioni indicate in etichetta.

### **Formulazioni solide, liquide non acquose o con un contenuto alcolico non inferiore al 25 per cento**

Non oltre il 25 per cento del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati; tale periodo non può comunque superare i 6 mesi.

### **Per tutte le altre formulazioni**

Utilizzare entro 30 giorni dalla data di preparazione. Questo limite deve essere ridotto o può essere superato solo sulla base di specifiche conoscenze ed accorgimenti connessi con la contaminazione microbica del preparato e con le caratteristiche chimico-fisiche dei suoi componenti.

Anche per quanto riguarda la stabilità dei prodotti sterili il farmacista, oltre a quanto riportato nel capitolo 11. *Aspetti microbiologici dei preparati*, deve fare riferimento, se disponibile, a documentazione e letteratura concernente la singola specifica preparazione. Nei casi di assenza di informazioni il preparato deve essere utilizzato entro 30 giorni dalla data di preparazione.

## 11. ASPETTI MICROBIOLOGICI DEI PREPARATI

### **11.1 PREPARATI OBBLIGATORIAMENTE STERILI**

**11.1.1** I preparati parenterali, oftalmici e altri dichiarati sterili, devono soddisfare i 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 il saggio di sterilità (2.6.1) e il saggio delle endotossine batteriche (2.6.14), se prescritti in monografia.

Per i preparati somministrati entro i limiti temporali definiti dal sistema convalidato non è richiesto il saggio di sterilità; tuttavia i metodi di preparazione devono assicurare la sterilità. Qualora sia necessario utilizzare acqua per la preparazione di preparati sterili, questa deve essere acqua per preparazioni iniettabili, e pertanto soddisfare i requisiti della monografia *Acqua per preparazioni iniettabili (0169)*.

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

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

Le soluzioni da sterilizzare per filtrazione possono essere preparate in un locale di grado C e la filtrazione deve essere eseguita in una zona di grado A, le altre soluzioni non filtrabili devono essere preparate in una zona di grado A.

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

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

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

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

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

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

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

Poiché la pulizia e la disinfezione degli ambienti sono importanti ai fini di eliminare e mantenere sotto controllo gli inquinanti microbici, gli ambienti e le attrezzature devono essere puliti e disinfettati con regolarità sia all'inizio sia alla

fine del processo, secondo apposite procedure. I disinfettanti utilizzati devono essere a largo spettro d'azione, utilizzati opportunamente per impedire fenomeni di resistenza, dedicati e sterilizzati per gli ambienti di grado A. Nelle procedure devono essere stabiliti i tempi massimi tra la fine del processo e la pulizia. Le attrezzature pulite devono essere conservate in modo da evitare fenomeni di ricontaminazione. Prima del processo successivo occorre verificare l'assenza delle sostanze utilizzate per la pulizia e la disinfezione. Eventuali diluizioni dei disinfettanti devono essere preparate immediatamente prima dell'uso. Per una valutazione dell'efficacia delle procedure di pulizia e di disinfezione, si raccomandano opportune e periodiche verifiche microbiologiche.

**11.1.4.** Devono essere previste apposite procedure di monitoraggio sia per le particelle che per i microrganismi, in modo da verificare lo stato di controllo degli ambienti. Il controllo delle particelle è raccomandato per la classificazione degli ambienti. I controlli microbiologici dell'aria ambiente, delle superfici, dei guanti degli operatori devono essere effettuati con regolarità e con una frequenza maggiore per le operazioni asettiche.

I controlli dovranno essere definiti da un apposito piano di campionamento commisurato agli ambienti e al loro utilizzo, che riporti i punti di prelievo, il numero dei saggi, le frequenze dei controlli, le metodiche utilizzate, le azioni previste al superamento dei valori limite. Per i valori limite l'attuale riferimento è costituito dall'Allegato 1. Fabbricazione di medicinali sterili, delle Norme di Buona Fabbricazione.

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

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

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

Per le preparazioni sterilizzate per filtrazione, si dovrà valutare che il sistema di filtrazione adottato (cartuccia, membrana) sia idoneo per la preparazione, in termini di portata, tempi di filtrazione, temperatura, pH. Si dovrà inoltre valutare l'assenza d'interferenze (assorbimento) dei costituenti del prodotto con il sistema di filtrazione.

Dovrà essere disponibile la documentazione relativa a: compatibilità dei materiali costituenti il sistema di filtrazione,

sterilità, assenza di endotossine, sostanze estraibili, sostanze ossidabili, integrità del filtro correlata con il saggio di ritenzione batterica. L'integrità del sistema di filtrazione a cartuccia deve essere verificata, almeno al termine della filtrazione della preparazione, mediante saggi convalidati.

## **11.2. PREPARATI NON OBBLIGATORIAMENTE STERILI**

**11.2.1.** I prodotti per i quali è richiesta una carica microbica controllata devono rispondere ai *Requisiti microbiologici delle preparazioni farmaceutiche (5.1.4)*.

La garanzia della qualità microbiologica di questi preparati dipende da una serie di fattori:

le materie prime utilizzate

i materiali di confezionamento primari

il personale

il processo di preparazione

i fluidi di processo

le attrezzature

gli ambienti di preparazione e di conservazione

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

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

## **12. CONTRATTI ESTERNI**

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

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

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

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

I Servizi di Farmacia Ospedaliera invece, nel caso fossero anch'essi non dotati delle necessarie attrezzature per eseguire alcune specifiche preparazioni (prodotti sterili, miscele per uso parenterale di nutrizione artificiale e per chemioterapia antitumorali, altre tipi di miscele sterili, ecc.) devono attivare dei contratti con altri Servizi di Farmacia di Ospedali pubblici o privati accreditati in grado di eseguire correttamente le preparazioni richieste oppure, se vi sono le condizioni, ricorrere ai medicinali preparati industrialmente su richiesta del medico, come da vigente normativa. In questo

caso, la responsabilità di scegliere il contrattista esterno, controllarlo, accettare e utilizzare il risultato del suo lavoro ricade sempre sul farmacista responsabile generale. Requisito generale delle strutture scelte come contrattisti esterni è avere la certificazione prevista dalla vigente normativa secondo l'attività svolta. I requisiti specifici dipendono dal settore di attività e sono oggetto del contratto tra farmacia committente e contrattista esterno.

## **13. GLOSSARIO**

### **Attività critiche:**

Le attività che hanno influenza sulla qualità della preparazione fornita al paziente

### **Farmacopea in vigore:**

La Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana (costituita dalla XI edizione della F.U. e dalla IV edizione della Farmacopea Europea, recepita direttamente in lingua inglese e francese, con i suoi futuri supplementi quadrimestrali) e tutte le farmacopee nazionali in vigore negli Stati Membri dell'Unione Europea.

### **Limiti di accettabilità.**

L'intervallo numerico entro il quale dovrà situarsi il risultato di un eventuale dosaggio quantitativo del(i) principio(i) attivo(i) presente(i) nel preparato. I limiti di accettabilità sono fissati tenendo conto: della composizione del preparato, della procedura di preparazione, del metodo utilizzato per un eventuale controllo del preparato, del processo di degradazione del principio attivo nel tempo di utilizzazione del preparato.

### **Preparato magistrale o Formula magistrale:**

Medicinale preparato in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente. Sono tecnicamente assimilabili ai preparati magistrali anche tutte le miscele, diluizioni, ripartizioni, ecc., eseguite per il singolo paziente su indicazione medica. La prescrizione medica deve tenere conto di quanto previsto dall'articolo 5 del decreto legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito in legge con modificazioni dall'articolo 1, comma 1, legge 8 aprile 1998, n.94.

### **Preparato officinale o Formula officinale.**

Medicinale preparato in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinato ad essere fornito direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia

### **Scala ridotta:**

Numero di "preparati" eseguibili dal farmacista. La consistenza numerica, compatibilmente con la stabilità del preparato stesso, è quella ottenibile da una massa non più grande di 3000 grammi di formulato. Per i preparati soggetti a presentazione di ricetta medica la consistenza numerica deve essere documentata sulla base delle ricette mediche (copie e originali) presentate dai pazienti. Il farmacista può procedere ad una successiva preparazione di una formula officinale purché la "scorta" non superi comunque la consistenza numerica prevista dalla scala ridotta.

### **Responsabile:**

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

## MINISTERO DELLA SALUTE

## DECRETO 22 giugno 2005

**Procedure di allestimento in farmacia di preparazioni magistrali e officinali**

## IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il proprio decreto del Ministro della salute 2 maggio 2002, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 115 del 18 maggio 2002, con il quale e' stato approvato il testo della XI edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;

Viste le «Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia» contenute nella predetta XI edizione della Farmacopea ufficiale;

Rilevato che il paragrafo 1 di tali norme di buona preparazione stabilisce che «Le norme di seguito descritte si applicano alle preparazioni, magistrali e officinali, eseguite in farmacia, sia essa aperta al pubblico che ospedaliera», e aggiunge che «la farmacia che esegue preparati officinali non sterili su scala ridotta e preparati magistrali non sterili, può discostarsi in parte da quanto descritto dai paragrafi che seguono, purché sia in grado di mantenere sotto controllo, dimostrandolo, l'intero processo, mentre il paragrafo 8 stabilisce che «il preparatore assicura sotto la sua responsabilità e documenta la qualità e quantità dei prodotti usati, la correttezza delle operazioni eseguite e l'esatta rispondenza alle procedure stabilite, in accordo con i codici di preparazione accreditati dalla Federazione degli ordini dei farmacisti italiani»;

Considerato che, successivamente all'approvazione e pubblicazione dell'XI edizione della Farmacopea ufficiale, le procedure di allestimento in farmacia di preparati officinali e magistrali e' stata oggetto di una ulteriore disciplina, adottata con decreto ministeriale 18 novembre 2003, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 11 del 15 gennaio 2004;

Rilevato che le prescrizioni di tale decreto, il quale ha stabilito le procedure che devono essere osservate dalle farmacie pubbliche e private aperte sul territorio e dalle farmacie interne ospedaliere che allestiscono preparati officinali non sterili su scala ridotta e preparati magistrali non sterili, ad eccezione delle preparazioni che, per loro

caratteristiche, devono essere manipolate in apposite e dedicate cappe biologiche di sicurezza, presentano talune incongruenze e disarmonie rispetto ai principi delle «Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia», nel frattempo rimaste applicabili per le preparazioni di maggior delicatezza;

Ritenuto opportuno, in attesa di un completo riesame della materia da parte della Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea ufficiale, rendere applicabili anche i preparati officinali non sterili su scala ridotta e ai preparati magistrali le «Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia», conformemente all'iniziale previsione della vigente edizione della Farmacopea ufficiale, mantenendo peraltro ferma la possibilità dei farmacisti di seguire le prescrizioni del decreto ministeriale 18 novembre 2003;

Decreta:

Art. 1.

1. Le farmacie pubbliche e private aperte al pubblico e le farmacie interne ospedaliere che allestiscono preparati officinali non sterili su scala ridotta e preparati magistrali non sterili possono seguire, in alternativa alle prescrizioni contenute nel decreto ministeriale 18 novembre 2003, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 11 del 15 gennaio 2004, le «Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia» contenute nella vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana, approvata con decreto ministeriale 2 maggio 2002, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 115 del 18 maggio 2002.

2. Resta fermo l'obbligo di osservare le «Norme di buona preparazione dei medicinali in farmacia», richiamate al comma 1, per i preparati officinali e magistrali sterili e per le preparazioni che devono essere manipolate in apposite e dedicate cappe biologiche di sicurezza, quali preparati tossici, antitumorali, radiofarmaci.

3. Il presente decreto, che sarà inviato alla Corte dei conti per la registrazione, entra in vigore il giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 22 giugno 2005

*Il Ministro: Storace*

*Registrato alla Corte dei conti il 5 agosto 2005  
Ufficio controllo preventivo sui Ministeri dei servizi alla persona e dei beni culturali, registro n. 5, foglio n. 99*

**Treviso – 02 gennaio 2006 - 2<sup>a</sup> edizione**