

Stefano Loiacono,^{1,4} Nicola Nigri,^{1,2} Chiara Volpato,⁶ Paolo Rosa,⁶ Riccardo Provasi,^{1,3} Davide Zenoni,^{1,5} Davide Zanon^{1,6}

¹Area Galenica Clinica SIFO

²S.C.Farmacia, AO Perugia

³S.C. Farmacia, ASUITs - Azienda Universitaria Integrata di Trieste

⁴Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, UniMi, Milano

⁵U.O.C. Farmacia ASST Bergamo EST, Bergamo

⁶S.C.Farmacia e Farmacologia Clinica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Galenica Magistrale Non Sterile: capitolo 795 USP vs NBP FUI

Le differenze tra le diverse culture meritano sempre specifiche analisi per meglio valutare un determinato fenomeno.

Quante e quali differenze ci sono tra la Farmacopea Ufficiale Italiana e la Farmacopea Americana? Confrontarle, ovviamente, comporterebbe un lavoro immane e, forse, anche poco utile. Abbiamo quindi deciso di focalizzare l'attenzione sull'allestimento in farmacia, traendone un riassunto che speriamo possa risultare utile al lettore.

L'articolo di seguito verte sul confronto tra la Farmacopea Ufficiale XII edizione (FUXII) e la Farmacopea Americana versione 2014 (USP) per quanto riguarda l'allestimento di preparazioni non sterili: vengono, dunque, confrontate le *Norme di Buona Preparazione* (NBP), da ora in avanti in carattere VERDE, con il capitolo 795 USP, dedicato al *pharmaceutical compounding* di preparazioni non sterili, da ora in avanti in carattere BLU.

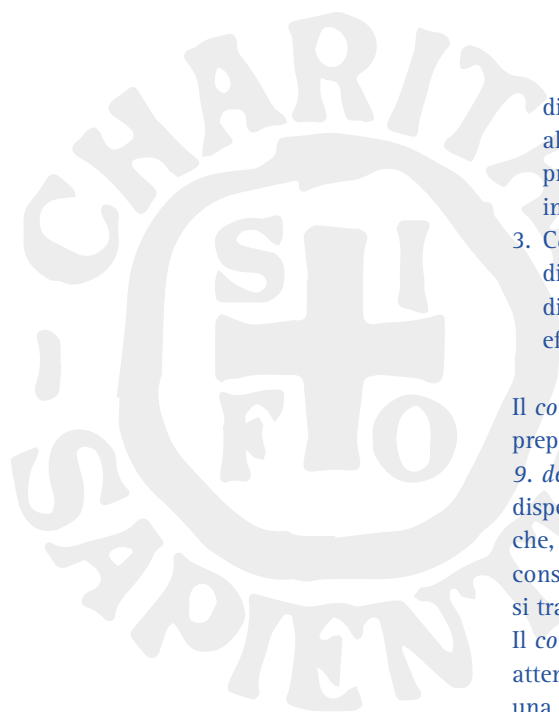
Viene definito *compounding* la preparazione, miscelazione, assemblaggio, confezionamento o anche la semplice etichettatura di un farmaco o di un *device* in accordo con quanto indicato da una prescrizione medica. Questa pratica include l'allestimento di farmaci pericolosi, di dosaggi personalizzati e la ricostituzione/manipolazione di prodotti di origine industriale che necessitano dell'aggiunta di uno o più componenti.

Nella versione del 2014 del capitolo 795 della USP, in base ai seguenti parametri

- Difficoltà dell'allestimento;
- Informazioni sulla stabilità del preparato;
- Requisiti di confezionamento e conservazione;
- Forme di dosaggio;
- Complessità dei calcoli;
- Somministrazione sistemica o topica/locale;
- Livello di rischio per il preparatore;
- Rischi potenziali di danno al paziente

il *compounding* può essere suddiviso in tre categorie:

1. *Simple compounding*: rappresenta una preparazione inclusa in una monografia USP o in un articolo di rivista *peer-reviewed*, con indicate le precise quantità dei componenti, le istruzioni operative ed i dati di stabilità; rientrano in questa categoria sia la ricostituzione che l'aggiunta di componenti secondo quanto indicato dal produttore.
2. *Moderate compounding*: è caratterizzato da calcoli e procedure necessari alla determinazione quantitativa dei componenti per individualizzare la posologia. Sono *moderate compounding* anche le preparazioni per le quali non siano



disponibili dati di stabilità: in questo particolare caso, il *compounder* si affida alle date limite di utilizzazione imposte dall'USP; la miscelazione di due prodotti commerciali appartiene a questo livello di *compounding* solo nel caso in cui non sia nota la stabilità della miscela.

3. *Complex compounding*: necessita di un idoneo addestramento dell'operatore e di ambiente, attrezzature, equipaggiamento e procedure speciali; include forme di dosaggio trans-dermiche, preparazioni a rilascio controllato e supposte ad effetto sistemico.

Il *compounder* è il responsabile della qualità, del titolo e della purezza della preparazione, in accordo con le richieste del clinico. *Come indicato dal paragrafo 9. della Farmacopea (FU)*, il *compounder* deve, inoltre, garantire la corretta dispensazione, confezionamento ed etichettatura della preparazione, etichettatura che, secondo il capitolo 795 della USP, oltre ad avvertenze, precauzioni di conservazione e data limite di utilizzo, deve espressamente evidenziare il fatto che si tratti di una preparazione galenica.

Il *compounder* deve garantire che le procedure operative siano state rispettate, attenendosi agli standard del capitolo 795, ed assegnare alla preparazione una data limite di utilizzo verosimile, ossia una data entro la quale il farmaco mantiene inalterate le proprie caratteristiche di qualità, purezza e dosaggio.

Le Norme di Buona Preparazione (NBP) della Farmacopea Ufficiale XII (FU XII) assegnano al farmacista il ruolo di responsabile della qualità. Quest'ultima si basa su una pianificazione, convalidazione, documentazione delle attività costantemente aggiornata e sulla definizione di responsabilità ben precise: il farmacista, infatti, può, secondo FU, delegare "parte delle operazioni più semplici e ripetitive" a personale tecnico autorizzato, ma risulta essere, in ultimo, il responsabile di ogni singola preparazione effettuata.

La FU sottolinea che compiti e responsabilità debbano essere ben stabiliti e dettagliati; sono necessarie delle procedure operative per le attività che possono compromettere la qualità dei farmaci preparati.

Tutte le procedure e le istruzioni di lavoro devono essere riportate in forma scritta corredate da un foglio di lavorazione in cui vengano riportate le varie fasi della preparazione, con indicati anche i controlli da eseguire.

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

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

Una persona diversa da chi ha effettuato la preparazione, secondo quanto espressamente sottolineato dal paragrafo 8 della FU, controlla, inoltre, la qualità della preparazione stessa andando a verificare che le procedure siano state rispettate, controllando l'aspetto del preparato, la tenuta del confezionamento e la corretta compilazione dell'etichetta, oltre che:

- il numero di dosi-forma da dispensare e l'uniformità di massa per le forme farmaceutiche a dose unica: nessuna dose forma del campione deve discostarsi del $\pm 10\%$ dal peso medio;
- il pH della soluzione (se necessario);
- la risperdibilità delle fasi per emulsioni/sospensioni.



Nel caso in cui la qualità delle preparazioni venga valutata tramite metodi “alternativi”, la FU segnala che va conservato, per ogni lotto, un campione significativo per un tempo pari al 20% oltre il limite di validità della preparazione.

La FU XII indica, inoltre, che il preparatore deve valutare le materie prime, i materiali del confezionamento, il processo di preparazione, il flusso del processo, le attrezzature e gli ambienti, in modo da garantire la qualità microbiologica del prodotto finale; alcune preparazioni ad alto rischio microbiologico necessitano di allestimento in zone munite di filtri HEPA.

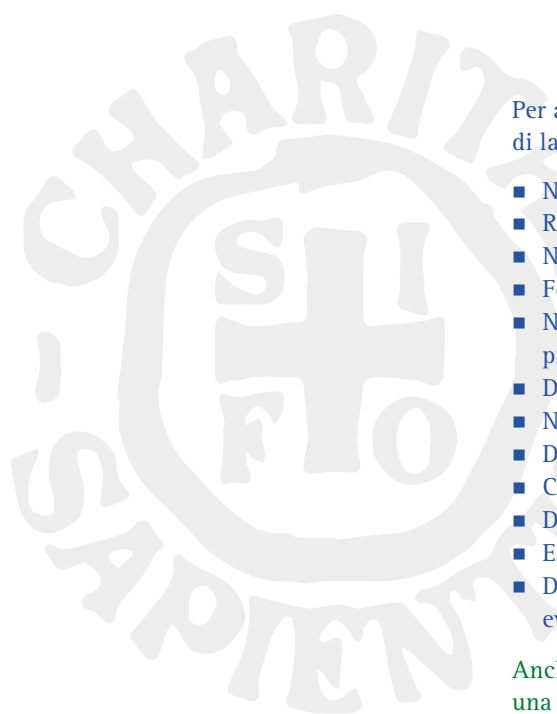
Oltre alla correttezza della posologia, per il *therapeutic goal*, il *compounder* deve essere a conoscenza delle proprietà chimico-fisiche dei componenti della preparazione, della biodisponibilità in funzione della via di somministrazione e dei relativi fattori in grado di influenzare la disponibilità sistemica o locale del principio attivo.

La FU fornisce, con la tabella 8, uno strumento utile alla valutazione della posologia per l'adulto: per i principi attivi presenti in questa tabella, vengono, infatti, indicati i grammi per ogni dose e nelle 24 ore, sia per quanto riguarda le posologie abituali che per le posologie massime; si tratta di un utile strumento di controllo delle dosi in caso di “iperdosaggi” riferibili ai preparati estemporanei. Se il principio attivo non rientra, invece, nella tabella, il farmacista dovrebbe fare riferimento al dosaggio massimo indicato per il medicinale registrato che lo contiene a concentrazione più elevata.

Il capitolo 795 USP suggerisce di preparare, per ogni formulazione, un *master formulation record*, in grado di assicurare la qualità della formulazione ogniqualvolta il *compounder* debba allestirla. La documentazione permette infatti di mantenere la tracciabilità della preparazione, oltre a consentire il monitoraggio, la valutazione e la riproducibilità di qualsiasi formulazione.

Il *master formulation record* contiene:

- Nome, dosaggio e forma farmaceutica;
- Calcoli per la determinazione e la verifica della quantità dei componenti della preparazione;
- Descrizione dei componenti e loro quantità;
- Informazioni di stabilità e di compatibilità con i relativi riferimenti bibliografici;
- Attrezzatura necessaria alla preparazione della formulazione;
- Istruzioni di preparazione:
 - Ordine di miscelazione;
 - Condizioni e temperatura;
 - Durata della miscelazione;
 - Ulteriori fattori necessari per riprodurre la formulazione;
- Esempio di etichetta, con incluse:
 - Nome generico di ogni componente e relative quantità;
 - Data limite di utilizzazione;
 - Condizioni di conservazione;
 - Numero di prescrizione;
- Contenitore;
- Caratteristiche di conservazione e imballaggio;
- Descrizione della preparazione;
- Procedure per il controllo della qualità del prodotto finito (pH, registrazione delle pesate, valutazione dei volumi, odore, consistenza ed aspetto visivo) e risultati attesi.



Per attenersi a quest'ultimo punto andrà allegato al *compounding record* il foglio di lavorazione che contiene:

- Nome, dosaggio, forma farmaceutica e quantità totale prodotta;
- Riferimento al *Master Formulation Record*;
- Nomi e quantità dei componenti;
- Fornitore, numero di lotto, data di scadenza dei componenti;
- Nome dell'addetto alla preparazione, dell'addetto al controllo della qualità del prodotto, del *compounder* addetto all'approvazione della preparazione;
- Data di preparazione;
- Numero di prescrizione;
- Data limite di utilizzo assegnata;
- Copia dell'etichetta;
- Descrizione finale della preparazione;
- Esito dei controlli di qualità;
- Documentazione di vario genere, come problemi nel corso della preparazione, eventi avversi per il paziente o per il *caregiver*.

Anche secondo la FU XII, la documentazione è insita nella qualità di una preparazione (e viceversa): permette, infatti, di evitare ambiguità di interpretazione e di mantenere la tracciabilità del lotto prodotto.

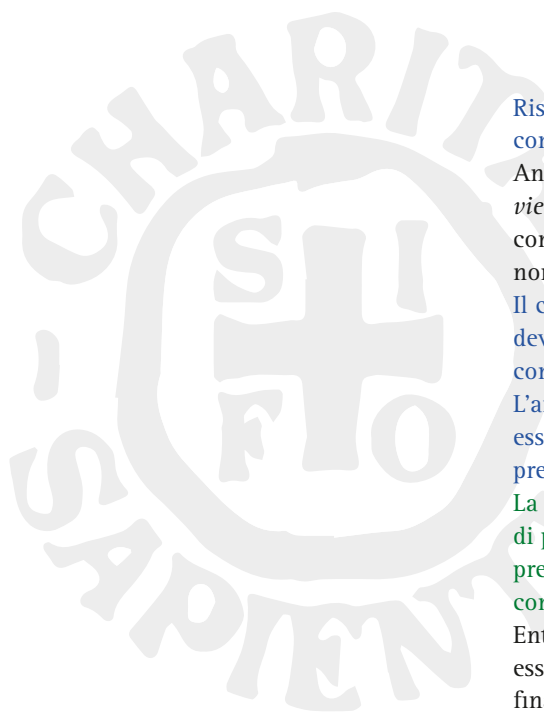
La documentazione che riguarda la preparazione magistrale deve riportare:

- Composizione quali-quantitativa, forma farmaceutica, posologia, data di preparazione e limite di utilizzo;
- Numero di lotto dei componenti;
- Riferimento alle procedure operative;
- Contenitore utilizzato;
- Copia dell'etichetta, con indicate anche le avvertenze;
- Nome e firma del preparatore;
- Risultato dei controlli di qualità;
- Accettazione (o rifiuto) della preparazione;
- Nome del paziente, nome del medico;
- Numero progressivo.

Se la preparazione è officinale, invece, al posto degli ultimi due punti vanno riportati il nome del preparato, la sua consistenza numerica (massimo 3 kg) ed il numero di lotto.

La FU XII indica che la documentazione indispensabile per garantire la qualità della preparazione riguarda l'idoneità dei locali, i manuali d'istruzione e di manutenzione delle attrezzature e i certificati d'analisi delle materie prime, caratterizzati da denominazione chimica, numero lotto e una data di scadenza/rititolazione.

Anche il capitolo 795 indica che tutti i componenti della formulazione devono essere corredati dal relativo certificato d'analisi, che ne garantisca l'esatta identificazione, la qualità, la purezza e le proprietà chimico-fisiche; a questo documento va aggiunta una scheda di sicurezza, accessibile a tutti gli operatori, contenente le informazioni necessarie ad assicurare la sicurezza dell'operatore e del paziente nel maneggiare il farmaco. Nel corso della preparazione va impiegata solamente l'attrezzatura necessaria che deve risultare ottimamente funzionante, pulita e calibrata. Nel corso dell'utilizzo delle materie prime per il *compounding*, il capitolo 795 ci tiene a sottolineare che il materiale prelevato in eccesso va reinserto nel confezionamento, prendendo le dovute precauzioni, solamente se non vi è stata contaminazione. I componenti utilizzati dal *compounder* non devono essere inclusi nell'elenco dei componenti che sono stati ritirati/rimossi dal mercato per cause riguardanti sicurezza o efficacia.



Risulta inoltre necessario indossare un abbigliamento corretto sia per evitare la contaminazione del preparato che per proteggere l'operatore. Anche il confezionamento deve rispettare gli standard USP, *questo argomento viene trattato anche nel capitolo 3.1.3 della FU*: i materiali che compongono il contenitore non devono interagire chimico-fisicamente con la preparazione, ossia non devono andare ad alterarne la potenza, la qualità e la purezza.

Il capitolo 795, come il paragrafo 4. delle NBP, illustra anche le caratteristiche che deve possedere il luogo in cui avviene il *compounding*: oltre alla pulizia, viene consigliato l'allestimento di una sola preparazione per volta.

L'ambiente dove avviene il *compounding* è separato dalle altre strutture e deve essere organizzato in maniera da rispecchiare e rispettare il flusso di lavoro, per prevenire eventuali errori.

La FU sottolinea che il laboratorio deve assicurare la correttezza delle procedure di preparazione, confezionamento, etichettatura e controllo della qualità delle preparazioni: l'ambiente deve essere ben illuminato, a temperatura ed umidità controllata e con un'adeguata ventilazione.

Entrambi i testi focalizzano l'importanza di superfici di lavoro che non devono essere reattive o assorbenti/porose, in modo da non contaminare né il prodotto finale né l'operatore, tenendo di volta in volta in considerazione gli specifici casi (per esempio Iodio ed acciaio inox). Per quanto riguarda le apparecchiature, gli utensili e la strumentazione elettronica, automatica o meccanica, queste devono ricevere un'adeguata pulizia, controllo e calibrazione, come indicato nelle procedure operative: secondo il capitolo 795 USP, per esempio, le bilance vanno calibrate giornalmente, mentre altri strumenti ad intervalli maggiori, vanno calibrati a cadenze diverse a seconda di quanto indicato nelle procedure.

La FU XII indica le apparecchiature minime indispensabili, ma necessarie, in un laboratorio di una farmacia nella Tabella numero 6.

Anche l'attrezzatura, e non solo il farmaco stesso, che entra invece in contatto con antibiotici, farmaci citotossici, ormoni ed altri farmaci potenzialmente pericolosi va maneggiata con particolare cura ed attenzione: l'USP suggerisce di utilizzare attrezzatura dedicata.

Il capitolo 795 approfondisce anche la questione delle materie prime, principi attivi ed eccipienti: la qualità deve essere di grado USP, *National Formulary* o "*Food Chemical Codex*", prodotti da aziende registrate in FDA; viene anche indicato che, in caso di carenza di prodotti, possono essere utilizzati prodotti di grado *British Pharmacopoeia* o *Farmacopea Europea*. Nell'eventualità che non siano disponibili neppure prodotti di questo grado, il giudizio professionale del *compounder* può avvallare l'impiego di materie prime di grado garantito da altre società chimiche americane, sempre corredato, però, da un valido certificato di analisi.

Il paragrafo 6. delle NBP è più restrittivo: indica, infatti, che tutte le materie prime utilizzate devono soddisfare alla monografia della FU "sostanze per uso farmaceutico"; quando una sostanza per uso farmaceutico non descritta in una specifica monografia della FU viene usata in un prodotto medicinale preparato per le speciali esigenze di singoli pazienti, l'osservanza di quanto previsto dalla monografia "sostanze per uso farmaceutico" viene decisa alla luce di una valutazione del rischio che prenda in considerazione sia la qualità disponibile della sostanza che il suo uso.

E quindi è il Farmacista che alla luce della valutazione del rischio se ne assume la piena responsabilità.

Ogni lotto ricevuto va conservato nel contenitore originale corredato da un'etichetta indicante la denominazione del prodotto, il fornitore, il numero di lotto e la data di scadenza: quest'ultima verrà impiegata dal *compounder* per

determinare la data limite di utilizzazione delle preparazioni, la quale non deve superare quella della materia prima.

La *beyond-use date* (BUD), o data limite di utilizzazione, è la data oltre la quale una preparazione galenica non dovrebbe essere utilizzata e viene determinata a partire dalla data di preparazione della stessa. In assenza di informazioni riguardanti la stabilità della preparazione, sono state sviluppate delle raccomandazioni di base per la conservazione di preparazioni non sterili, che includono la temperatura ambiente, la foto-protezione e la protezione dall'umidità. La BUD va assegnata dal *compounder* sulla base delle sue conoscenze, considerando i dati generali di stabilità e le informazioni reperite in letteratura (quando disponibili, queste ultime permettono di attribuire ad una specifica preparazione la sua data limite di utilizzo), tenendo conto di fattori quali la tipologia di principio attivo ed il suo eventuale meccanismo di degradazione, i componenti, la durata della terapia e la potenziale contaminazione microbica.

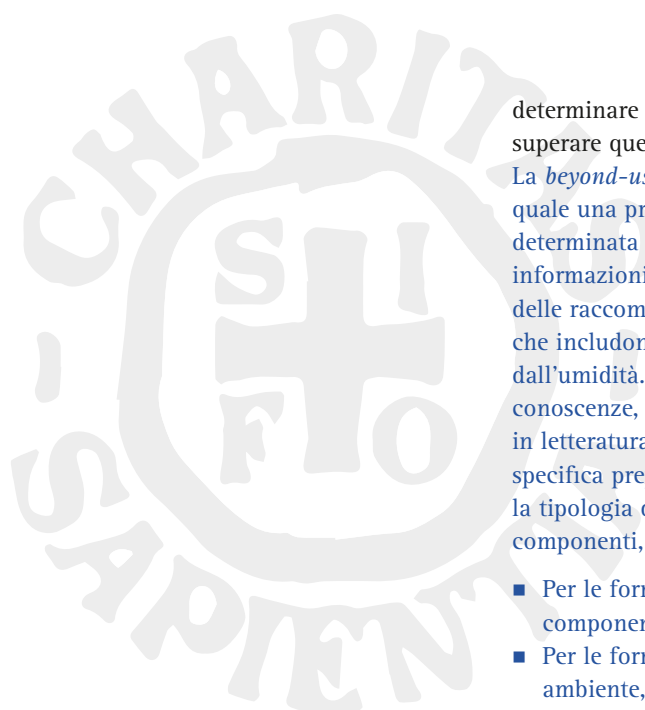
- Per le formulazioni non-acquose la BUD è “entro e non oltre la scadenza del componente che scade prima oppure 6 mesi, optando per la più breve”;
- Per le formulazioni orali contenenti acqua, se conservate a temperatura ambiente, la BUD è “entro e non oltre 14 giorni dalla data di preparazione”;
- Per le formulazioni semi-solide, topiche/cutanee contenenti acqua “entro e non oltre i 30 giorni dalla data di preparazione”; questa categoria include anche colliri sterili, gocce nasali o inalatorie se è stato adeguatamente sviluppato un programma di analisi della sterilità.

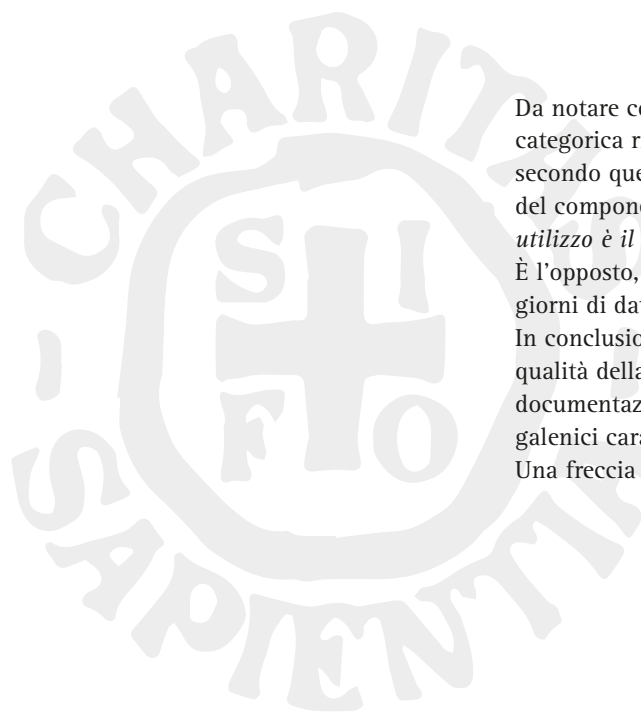
La FU XII indica che il farmacista deve assegnare la data limite di utilizzo dopo aver consultato documentazione e letteratura, ma tenendo conto della natura delle sostanze e dei relativi processi di degradazione, della natura del contenitore, delle condizioni di conservazione, degli eccipienti e della durata della terapia. In assenza di informazioni sulla stabilità, valgono invece i seguenti limiti:

- Formulazioni solide, liquide non-acquose o con contenuto alcolico $\geq 25\%$: NON OLTRE il 25% del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati; tale periodo non può comunque superare i 6 mesi;
- Tutte le altre formulazioni: “utilizzare entro 30 giorni dalla data di preparazione”.

Tabella1. Confronto tra le indicazioni sulla stabilità delle preparazioni date da USP vs FU

Tipologia di formulazione	Beyond Use Date (BUD) USP	Data Limite utilizzo FU XII
Formulazioni non-acquose	entro e non oltre la scadenza del componente che scade prima oppure 6 mesi	-
Formulazioni solide, liquide non-acquose o con contenuto alcolico $\geq 25\%$	-	NON OLTRE il 25% del più breve periodo di validità dei componenti utilizzati; tale periodo non può comunque superare i 6 mesi
Formulazioni orali contenenti acqua, se conservate a temperatura ambiente	14 gg	Max 30 gg
Formulazioni semi-solide, topiche/cutanee contenenti acqua questa categoria include anche colliri sterili, gocce nasali o inalatorie se è stato adeguatamente sviluppato un programma di analisi della sterilità	Max 30 gg	Max 30 gg





Da notare come, per quanto riguarda le date limite di utilizzo, la FU sia più categorica rispetto al capitolo 795 della USP: le preparazioni liquide non acquose, secondo quest'ultima, possono venir infatti utilizzate fino alla data di scadenza del componente che scade prima mentre, *secondo la FU XII, la data limite di utilizzo è il 25% della data di scadenza del componente che scade prima.*

È l'opposto, invece, per le preparazioni orali contenenti acqua: l'USP indica 14 giorni di data limite di utilizzo contro i 30 giorni della FU XII.

In conclusione, si evince come entrambi i codici siano incentrati sulla qualità della preparazione finale. Entrambi i testi concordano inoltre sulla documentazione come fondamenta principali sulle quali allestire preparati galenici caratterizzati da eccellente qualità, sicurezza ed efficacia.

Una freccia in più nella faretra del medico.