

Stefano Loiacono,<sup>1,4</sup> Nicola Nigri,<sup>1,2</sup> Riccardo Provasi,<sup>1,3</sup> Davide Zenoni,<sup>1,4</sup> Alessandra Maestro,<sup>6</sup> Davide Zanon<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Area Galenica SIFO

<sup>2</sup> S.C. Farmacia, AO Perugia

<sup>3</sup> S.C. Farmacia, ASUTs – Azienda Universitaria Integrata di Trieste

<sup>4</sup> Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, UniMi, Milano

<sup>5</sup> U.O.C. Farmacia, ASST Bergamo EST, Bergamo

<sup>6</sup> S.C. Farmacia e Farmacologia Clinica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

## Galenica Magistrale Sterile: valutazione della compliance al capitolo 797 USP

A completamento dell'articolo precedentemente pubblicato sul Bollettino, dove avevamo fatto un confronto tra il capitolo 795 della Farmacopea degli Stati Uniti (USP) e la normativa italiana, abbiamo trascritto, rivisitato e confrontato anche il capitolo 797 della USP relativo agli allestimenti sterili partendo da una survey proposta dall'*International Journal of Pharmaceutical Compounding* (IJPC).<sup>1</sup> Lo scopo della survey proposta è quello di condurre un'indagine preliminare sulla compliance delle farmacie ospedaliere al capitolo 797 della USP, capitolo che regola per l'appunto il *compounding* di preparazioni sterili (SP).

Il questionario proposto dall'IJPC sotto forma di tabelle, delle quali vengono qui proposte le più salienti, verrà valutato assieme alle *American Society of Healthcare Pharmacist* (ASHP) *guidelines on compounding sterile preparations*,<sup>2</sup> redatte appositamente per armonizzare la società scientifica dei farmacisti del sistema sanitario americano al capitolo 797 dell'USP, ed all'*Annex 1* delle EU *Good Manufacturing Practices* (GMP).<sup>3</sup>

Le tabelle proposte dall'IJPC hanno lo sfondo giallo e sono divise per argomento; al di sotto di esse si trova un breve commento con i relativi riferimenti ed eventuali confronti.

Per *Primary Engineering Control* (PEC) si intende uno strumento od uno spazio in grado di garantire un ambiente di classe ISO 5, dove può venir effettuato il *compounding* di SP. Le linee guida ASHP indicano che sono PEC sia le cappe a flusso laminare (*Laminar Airflow Workbenches*, LAFW), sia le cabine di sicurezza biologica (BSC), ma anche i *Compounding Aseptic Isolator* (CAI) ed i *Compounding Aseptic Containment Isolators* (CACI).<sup>2</sup>

Più specificamente, le LAFW e gli isolatori CAI possono essere utilizzati per il *compounding* di farmaci non pericolosi; per i farmaci pericolosi, invece, le linee guida ASHP suggeriscono di utilizzare esclusivamente le BSC di classe II o i CACI.<sup>2</sup> Tutti i PEC si basano su filtri HEPA (*High Efficiency Particle Air*) con efficienza  $\geq 99.99\%$  nella rimozione di particelle con diametro  $< 0.3 \mu\text{m}$ . Il flusso d'aria filtrata unidirezionale (orizzontale o verticale) deve essere in grado di "spazzare via" le particelle dall'area di *compounding*; deve inoltre essere garantito, attraverso movimenti controllati e disponendo correttamente gli oggetti nell'area di allestimento, che il flusso rimanga laminare e che non diventi turbolento. Le aree *buffer*, quelle cioè dove avviene l'allestimento, devono soddisfare i requisiti ambientali almeno di classe ISO 7; le zone filtro (area *ante*) devono avere, come minimo, un ambiente di classe 8 (nel caso in cui, invece, si affaccino su zone a pressione negativa, devono essere di almeno classe ISO 7). Devono essere superati i 30 ricambi d'aria all'ora (ACPH, *Air Changes Per Hour*) sia nell'area *buffer* che nell'area *ante*.



Livelli di contaminazione microbica nell'allestimento di SP

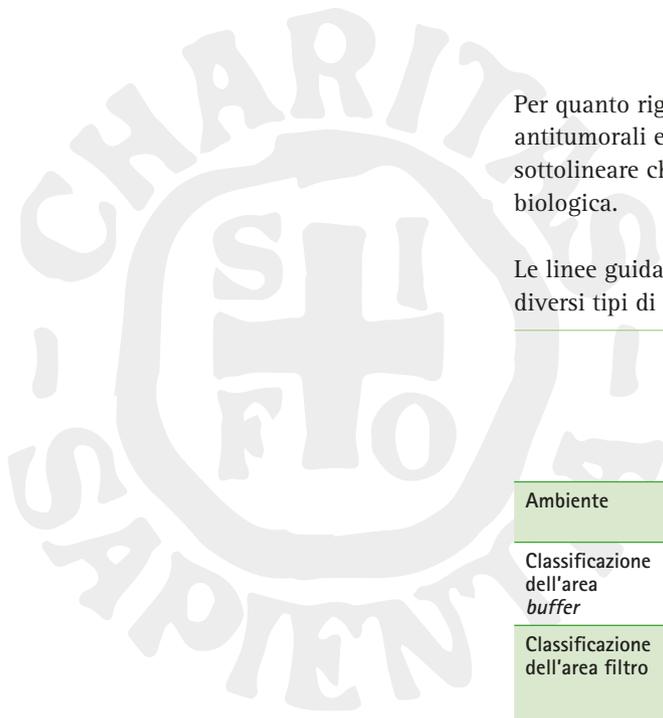
Argomento	Requisiti	Si	No
<b>Compounding a basso rischio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Classe ISO 5 (o superiore)</li> <li>■ Componenti e prodottisterili</li> <li>■ Il <i>compounding</i> comprende solamente operazioni di trasferimento, misurazione e miscelazione con sistemi chiusi o sigillati</li> <li>■ Apertura asettica di fiale, utilizzo di aghi e siringhe sterili in <i>vial</i> con tappi sterili, trasferimento di liquidi sterili in siringhe sterili</li> </ul>		
<b>Compounding a basso rischio con <i>Beyond Use Date</i> (BUD) ≤ 12 ore</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Il <i>Primary Engineering Control</i> (PEC) è certificato e mantiene una classe ISO 5 per l'esposizione critica</li> <li>■ L'area è segregata e limitata al <i>compounding</i> di SP</li> </ul>		
<b>Compounding a medio rischio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Più unità vengono combinate o raggruppate per allestire SP che verranno somministrate a più pazienti o ad un paziente in più occasioni</li> <li>■ I processi includono complesse manipolazioni asettiche (diverse dal trasferimento di singoli volumi)</li> <li>■ Tempistiche lunghe</li> <li>■ Le SP non contengono conservanti e vengono somministrate in vari giorni</li> </ul>		
<b>Compounding ad alto rischio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vengono utilizzati componenti non sterili o viene utilizzato un <i>device</i> non sterile prima della sterilizzazione terminale</li> <li>■ Uno dei seguenti punti viene esposto ad aria di classe inferiore a ISO 5:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- contenitore sterile di prodotti allestiti</li> <li>- SP senza conservanti</li> <li>- superfici sterili e contenitori per la preparazione, trasferimento, sterilizzazione ed etichettatura</li> </ul> </li> <li>■ Le SP che vengono sterilizzate a vapore vengono filtrate con un filtro di non più di 1.2 µm</li> <li>■ La sterilizzazione con filtro di 0.2 µm viene realizzata all'interno di un ambiente con aria di grado ≥ISO 5</li> </ul>		

È interessante notare come l'Annex 1 delle EU GMP non suddivida le preparazioni da allestire in base al rischio, bensì in base alle operazioni da svolgere: quelle che prevedono sterilizzazione del prodotto in fase finale e quelle effettuate in ambiente asettico in alcune o in tutte le fasi.<sup>3</sup> Per queste ultime, i componenti già lavati devono essere manipolati in ambiente di almeno classe D. L'Annex 1 recita che "la manipolazione delle materie prime e dei componenti sterili che non siano sottoposti a sterilizzazione o filtrazione con filtro a trattenuta di microrganismi (Ø 0.22 µm) deve svolgersi in una zona di lavoro di classe A con ambiente circostante di classe B". La classe A corrisponde alla classe ISO 4.8 ed in essa vanno svolte le preparazioni di riempimento in condizioni asettiche. A differenza della classe ISO 5, la classe ISO 4.8 ha un limite di concentrazione di particelle con diametro ≥ 5 µm di 20 particelle per m<sup>3</sup> d'aria.<sup>3</sup>

Tab. 1 Classi di contaminazione ISO 14644/1

ISO Classification number (N)	Maximum concentration limits (particles/m <sup>3</sup> of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below (concentration limits are calculated in accordance with 3.2)					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Class 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Class 5	100 000	23 700	10 200	3 520	532	29
ISO Class 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Class 7				352 000	83 200	2 930
ISO Class 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Class 9				35 200 000	8 320 000	293 000

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



Per quanto riguarda le preparazioni pericolose, come preparati tossici, antitumorali e radiofarmaci, sono le Norme di Buona Preparazione (NBP) a sottolineare che esse vanno allestite in apposite e dedicate cappe di sicurezza biologica.

Le linee guida ASHP<sup>2</sup> forniscono un'utile tabella per caratterizzare i requisiti per diversi tipi di compounding:

	Preparazioni a basso rischio non pericolose con $BUD \leq 12$ ore	Preparazioni a basso rischio non pericolose	Preparazioni a medio rischio non pericolose	Preparazioni ad alto rischio non pericolose	Preparazioni pericolose
Ambiente	Segregato	Aperto o chiuso	Aperto o chiuso	Chiuso	Chiuso
Classificazione dell'area <i>buffer</i>	NA	$\geq$ ISO 7	$\geq$ ISO 7	$\geq$ ISO 7	$\geq$ ISO 7
Classificazione dell'area filtro	NA	$\geq$ ISO 8 (7 se si apre verso una zona a pressione negativa)	$\geq$ ISO 8 (7 se si apre verso una zona a pressione negativa)	$\geq$ ISO 8 (7 se si apre verso una zona a pressione negativa)	$\geq$ ISO 7
ACHP per area <i>buffer</i>	NA	30	30	30	30
ACHP per area filtro	NA	ISO 8: 20 ISO 7: 30	ISO 8: 20 ISO 7: 30	ISO 8: 20 ISO 7: 30	30
Pressione	NA	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa

Per garantire la qualità della SP finita, indipendentemente dal grado di rischio del *compounding*, l'IJPC suggerisce questi punti:

- L'area di lavoro è disinfettata.
- La qualità dell'aria è testata.
- Le condizioni ISO 5 sono mantenute.
- Il personale è propriamente vestito.
- Le SP vengono ispezionate visivamente per assicurare l'assenza di particolato, di spandimento e la corretta compilazione dell'etichetta.<sup>1</sup>

*Controllo ambientale e qualità*

Argomento	Si	No
■ Esposizione dei siti critici		
Le procedure di <i>compounding</i> sono organizzate in modo da minimizzare l'esposizione dei siti critici		
I siti critici sono idoneamente disinfettati		
■ Fonti d'aria ISO 5, area <i>buffer</i> ed area filtro		
L'ambiente ISO 5 è disposto in maniera appropriata, mantenuto, monitorato e verificato secondo le Procedure Operative Standard (SOP)		
L'area filtro e l'area <i>buffer</i> sono disposte in maniera adeguata l'una rispetto all'altra		
■ Progettazione delle strutture e controlli ambientali		
L'area <i>buffer</i> è segregata dagli spazi circostanti in modo da minimizzare l'ingresso di contaminanti nella stanza		
L'ambiente di allestimento è pulito, organizzato e ben preservato		
Viene mantenuto il numero di ricambi d'aria (ACPH) all'ora richiesto, determinato in base al numero di personale ed al livello di attività delle operazioni nella stanza		
L'area <i>buffer</i> o la camera bianca è $\geq$ ISO 7		



Argomento	Sì	No
L'area filtro è $\geq$ ISO 8		
Temperatura ed umidità sono mantenute a livelli adeguati in tutte le aree di lavoro ( <i>compounding</i> non sterile, area filtro, area <i>buffer</i> , area di <i>compounding</i> asettico)		
Misurazione del peso, miscelazione e altre manipolazioni non sterili sono svolte in un'area $\geq$ ISO 8		
Solo le operazioni che richiedono aria pulita vengono svolte nell'area bianca		
Nell'ambiente dell'allestimento sono presenti solamente le attrezzature appropriate		
Gli strumenti vengono puliti e disinfettati prima di entrare nell'area <i>buffer</i>		
Le superfici sono lisce, impermeabili, prive di fessure e crepe (soffitto, mura, pavimenti, infissi, scaffalature, armadi)		
Le giunzioni muro-soffitto-pavimento sono concave		
Se il pavimento o il soffitto è composto di pannelli, essi sono rivestiti con un polimero che renda il tutto impermeabile e idrofobico		
Il pavimento è sigillato		
Non sono presenti sporgenze dove si possa accumulare polvere		
Le lampade sono lisce, montate a filo e sigillo		
L'area <i>buffer</i> non contiene lavandini né scarichi a pavimento		
Le superfici di lavoro e gli scaffali di conservazione sono lisci ed impermeabili, senza fessure e crepe, pulibili e disinfettabili		
L'aria che proviene dal filtro HEPA viene introdotta dal soffitto ed aspirata nella porzione inferiore delle mura		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Posizionamento dei PEC</b></li> </ul>		
Le cappe a flusso laminare, BSC, CAI e CACI sono disposte in un ambiente di almeno classe 7		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Conta Particellare</b></li> </ul>		
La conta particellare totale viene svolta non meno di una volta ogni sei mesi ed ogniqualvolta la strumentazione viene ri-allocata o la disposizione viene modificata		
La pressione differenziale tra l'area di allestimento e l'area <i>ante</i> e tra l'area <i>ante</i> e l'esterno viene monitorata e registrata ad ogni turno di lavoro in modo da confermare gli standard		
Il piano di campionamento include le posizioni all'interno di ogni area ISO 5, ISO 7 e 8, ma anche nelle aree di <i>compounding</i> a maggior rischio di contaminazione		
Il piano di campionamento include la locazione, il metodo di raccolta, la frequenza del campionamento, il volume di aria testato e l'ora di campionatura		
La campionatura dell'aria viene svolta ogni 6 mesi		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Pulizia e disinfezione dell'area di compounding</b></li> </ul>		
Viene selezionato un'appropriata soluzione disinfettante e viene idoneamente utilizzata secondo le raccomandazioni del produttore		
L'area di lavoro viene pulita, disinfettata ed organizzata all'inizio di ogni turno di lavoro		
La disinfezione dell'area di lavoro più prossima è svolta utilizzando alcol isopropilico (IPA) al 70% sterile all'inizio di ogni turno di lavoro, prima dell'allestimento di ogni lotto, ogni 30' durante il <i>compounding</i> continuato, quando vi sono fuoriuscite e quando la contaminazione superficiale è visibile o sospetta.		
Per la pulizia, dalla superficie vengono rimossi tutti gli oggetti		
Tutte le superfici di contatto, inclusi i piani di lavoro ed i carrelli, vengono pulite all'inizio di ogni turno di lavoro		
I pavimenti nell'area <i>buffer</i> vengono puliti giornalmente da personale adeguatamente formato, procedendo dall'area bianca verso l'area filtro		
Le pareti vengono pulite e disinfettate mensilmente		
Vengono utilizzati solamente agenti igienizzanti approvati, che vengono periodicamente ruotati		
Queste procedure di pulizia si applicano alle operazioni di qualsiasi livello di rischio		
I tamponi sterili imbevuti di IPA 70% non devono toccare alcuna superficie prima della disinfezione dei punti critici dei contenitori. L'alcol viene lasciato asciugare prima di utilizzare il contenitore		

Argomento	Sì	No
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pulizia del personale e vestizione</li> </ul>		
Tutta la gioielleria visibile ed i piercing vanno rimossi prima dell'ingresso nell'area ISO 5		
Non sono ammesse allungamenti delle unghie, che devono essere in ordine e corte		
Ordine di vestizione: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Copri-scarpe</li> <li>2. Copertura testa</li> <li>3. Mascherina</li> <li>4. Lavaggio mani</li> <li>5. Camice idrofobo</li> <li>6. Lavaggio mani antisettico con uno <i>scrub</i> a base alcolica senz'acqua dotato di attività persistente</li> <li>7. Asciugatura mani</li> <li>8. Guanti sterili</li> </ol>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Addestramento del personale</li> </ul>		
Tutto il personale addetto al <i>compounding</i> viene valutato con il <i>media-fill</i> (tecnica di validazione dell'allestimento sterile che utilizza terreno di coltura per valutare la sterilità delle procedure) annualmente per le preparazioni a basso e medio rischio e ogni sei mesi per le preparazioni ad alto rischio		
Il personale che fallisce il test viene ri-addestrato e ri-valutato, e deve passare il test prima di allestire nuovamente SP		
Viene utilizzata la campionatura delle punte dei guanti per valutare il personale. Il personale deve superare il test almeno 3 volte prima di allestire SP		
La valutazione delle superfici viene svolta con piastre di contatto o con tamponi a seconda delle SOP		

Anche l'*Annex 1* indica che tutte le superfici esposte devono essere lisce, impermeabili ed ininterrotte, per ridurre al minimo la dispersione o l'accumulo di particelle o microrganismi, e per permettere l'impiego ripetuto di detergenti e, all'occorrenza, disinfettanti; è inoltre proibita l'installazione di lavandini e scarichi nelle zone di classe A e B destinate alla produzione in condizioni a settiche. In tutte le condizioni di operatività la ventilazione ad aria filtrata deve mantenere una pressione positiva rispetto alle zone circostanti di classe inferiore e garantire un efficace ricambio d'aria. Nei locali adiacenti alle diverse classi la differenza di pressione deve corrispondere a 10-15 Pa.

Per quanto riguarda il personale, anche l'*Annex 1* sottolinea che negli ambienti controllati deve sostare solo un numero minimo di addetti, soprattutto nelle fasi di lavorazione in asepsi.

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

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

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

*Verifica dell'accuratezza dell'allestimento e della sterilità*

Argomento	Requisiti	Sì	No
Le procedure ed i metodi di allestimento di SP corrispondono alla documentazione scritta verificata			
La verifica delle procedure e dei metodi include dei test pianificati, monitoraggio e documentazione che dimostri l'aderenza ai requisiti di qualità ambientali, alle pratiche del personale ed alle procedure richieste per ottenere e mantenere la sterilità, l'accuratezza e la purezza del SP finito			
Le SP finite sono ispezionate visivamente per valutare l'integrità fisica, l'aspetto atteso ed il volume finale			
Viene confermata l'identità, la concentrazione, la quantità e la purezza dei componenti			

La qualità e di conseguenza la sicurezza e l'efficacia del preparato dipendono dall'uso corretto dei componenti, dei 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 devono essere garantiti anche i limiti di accettabilità, di norma entro il 10% del dichiarato. Il controllo finale dovrà essere eseguito da una persona diversa da quella che ha effettuato la preparazione. Proseguendo nell'analisi del capitolo 8 delle NBP, che tratta di controllo di qualità del preparato, esso indica che nel caso di forme farmaceutiche obbligatoriamente sterili o a carica microbica controllata si deve fare riferimento al capitolo 11 ("aspetti microbiologici dei preparati"). L'assicurazione della sterilità è infatti garantita solamente dalla stretta osservanza delle NBP, da ambienti dedicati, da appropriate attrezzature, da personale qualificato, dalle procedure di pulizia e di disinfezione, dalle tecniche asettiche impiegate, dai monitoraggi microbiologici ambientali.

I preparati magistrali ed officinali devono soddisfare il saggio di sterilità ed il saggio delle endotossine batteriche, qualora prescritti nella relativa monografia. Per i preparati che vengono invece somministrati entro i limiti temporali definiti dal sistema convalidato non è richiesto il saggio di sterilità: i metodi devono però assicurarne la sterilità.

*Conservazione e Beyond Use Date (BUD)*

Argomento	Requisiti	Sì	No
Sono presenti delle SOP che indicano le corrette BUD			
Le BUD sono assegnate secondo quanto indicano i capitoli 795-797 della USP			
Le SP sono conservate come indicato dall'etichetta per assicurarne la stabilità			
Le SP allestite e conservate per più di 4 ore a temperatura maggiore di quella indicata, ma minori di 40°, sono scartate, a meno di documentazione che confermi la loro stabilità			
■ <b>Determinare la BUD</b>			
Utilizzando i dati del produttore, questi dati vanno aggiunti alle informazioni fornite dai capitoli 795 e 797 USP			
Se vengono utilizzati multi-dose, una volta aperti essi vanno refrigerati quando non in uso ed eliminati dopo 28 giorni o secondo quanto indicato dal produttore			
È disponibile documentazione per le specifiche preparazioni che non si basano sui dati dei capitoli 795 e 797 USP			
■ <b>Monitoraggio delle aree di stoccaggio</b>			
Tutte le aree di stoccaggio dei farmaci sono controllate giornalmente come da SOP	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Temperatura</li> <li>■ Frigoriferi</li> <li>■ Congelatori</li> </ul>		

Le linee guida ASHP indicano delle BUD associate al livello di rischio di una preparazione:

Categoria di rischio	Locali di allestimento	Abbigliamento idoneo richiesto	Tecnica asettica richiesta	Esempio di compounding	BUD a T ambiente	BUD a T refrigerata	BUD a T<10°
Basso rischio	ISO 5 PEC ISO 7 area <i>buffer</i> ISO 8 area filtro	sì	sì	Ricostituzione di una <i>vial</i> a dose singola	48 ore	14 giorni	45 giorni
Basso rischio con BUD<12 ore	ISO 5 PEC segregata da altre operazioni	sì	sì	Ricostituzione di una <i>vial</i> a dose singola	12 ore	12 giorni	NA
Medio rischio	ISO 5 PEC ISO 7 area <i>buffer</i> ISO 8 area filtro	sì	sì	Siringhe dosate; TPN; Preparazioni oftalmiche a partite da componenti sterili; Pompe elastomeriche	30 ore	9 giorni	45 giorni
Alto rischio	ISO 5 PEC ISO 7 area <i>buffer</i> ISO 7 area filtro	sì	sì	SP a partire da componenti non sterili	24 ore	3 giorni	45 giorni
Uso immediato	Area pulita, sgombera e funzionalmente separata	no	sì	Uso d'emergenza (anestesi epidurali preparate per l'immediato utilizzo)	1 ora	NA	NA

Rispetto al sistema molto più standardizzato del capitolo 797 USP, per quanto riguarda la stabilità del preparato le NBP indicano che è il farmacista ad assegnare la BUD, in base alla natura della preparazione ed alle procedure di allestimento, dopo aver consultato ed applicato la pertinente documentazione e la letteratura disponibile. Vanno inoltre tenute in considerazione le possibili degradazioni, la natura del contenitore, le condizioni di conservazione, la compatibilità degli eccipienti e la loro degradazione, ma anche la durata della terapia.

Prendendo come esempio le sacche di nutrizione parenterale totale (TPN), forse la preparazione magistrale più complessa per quanto riguarda la stabilità e la compatibilità dei molteplici componenti, la Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo (SINPE) regola così la stabilità a 2-4° C:<sup>4</sup>

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

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

Questo articolo ha esclusivamente lo scopo di confrontare la USP con la legislazione europea, in modo da fornire alcuni spunti di riflessione in merito all'allestimento di SP.

Il capitolo 797 USP si rivela un codice che intende normare ogni aspetto dell'allestimento, andando a regolare, o almeno ad indicare il *modus operandi* corretto, di ogni sfaccettatura dell'allestimento di SP.

La normativa europea dell'Annex 1 e le NBP tendono invece a fornire indicazioni quadro entro le quali lasciare libertà d'azione alla competenza del singolo, garantendo in ogni caso la qualità finale delle SP.

#### BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.ijpc.com/USP/IJPC%20USP%20797%20GAP%20Analysis.pdf> (ultimo accesso 4 novembre 2016).
2. <http://www.ashp.org/doclibrary/bestpractices/prepgdlqualassursterile.aspx> (ultimo accesso 5 novembre 2016).
3. EudraLex, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products - [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008\\_11\\_25\\_gmp-an1\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf) (ultimo accesso 1 novembre 2016).
4. Rivista italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale, anno 20 S5, S44-S57 Tabella 1: <http://www.lesatec.com/pdf/annex1eucgmp.pdf> (ultimo accesso 10 novembre 2016).