

## PREPARAZIONI FARMACEUTICHE Pharmaceutica

### INTRODUZIONE

Questa monografia è da intendersi come fonte di riferimento degli standard di Farmacopea per le sostanze attive, gli eccipienti e le forme farmaceutiche, che devono essere applicati nella produzione/preparazione di preparazioni farmaceutiche, ma non una guida sulle modalità di produzione in quanto è disponibile una linea guida specifica sui metodi di produzione e relativi controlli.

La monografia non si applica ai prodotti medicinali sperimentali, ma le autorità competenti possono far riferimento agli standard di Farmacopea nell'autorizzazione di studi clinici che usano prodotti medicinali sperimentali.

### DEFINIZIONI

Le preparazioni farmaceutiche sono prodotti medicinali generalmente costituiti da sostanze attive che possono essere combinate con eccipienti, formulate in una forma farmaceutica adatta per l'uso specifico che se ne intende fare, quando necessario dopo ricostituzione, presentati in un idoneo contenitore appropriatamente etichettato.

Le preparazioni farmaceutiche possono essere autorizzate dall'autorità competente, oppure prive di autorizzazione e preparate per necessità specifiche di pazienti in accordo alla normativa. Ci sono 2 categorie di preparazioni farmaceutiche prive di autorizzazione:

- preparazioni estemporanee, cioè preparazioni farmaceutiche preparate individualmente per uno specifico paziente o gruppo di pazienti, fornite dopo la preparazione;
- stock di preparazioni, cioè preparazioni farmaceutiche preparate in anticipo e conservate fino al ricevimento di una richiesta di fornitura.

Oltre a quanto stabilito da questa monografia, le preparazioni farmaceutiche rispettano anche le Prescrizioni Generali e i relativi capitoli generali della Farmacopea. I capitoli generali sono di norma forniti per informazione e diventano

obbligatori quando si fa riferimento ad essi in una monografia generale o specifica, a meno che tale riferimento sia riportato in modo che indichi che esso non rende obbligatorio il testo a cui si riferisce, ma piuttosto che tale testo sia citato per informazione.

Quando pertinente, le preparazioni farmaceutiche rispettano anche le monografie delle forme farmaceutiche (ad esempio *Capsule (0016)*, *Compresse (0478)*) e le monografie generali relative alle preparazioni farmaceutiche (ad esempio *Prodotti allergenici (1063)*, *Piante per tisane (1435)*, *Preparazioni omeopatiche (1038)*, *Granuli omeopatici rivestiti (2786)*, *Granuli omeopatici impregnati (2079)*, *Sierimmuni di origine animale per uso umano (0084)*, *Sierimmuni per uso veterinario (0030)*, *Anticorpi monoclonali per uso umano (2031)*, *Preparazioni radiofarmaceutiche (0125)*, *Vaccini per uso umano (0153)*, *Vaccini per uso veterinario (0062)*).

Quando le preparazioni farmaceutiche sono prodotte/preparate usando materiali di origine umana o animale, si applicano, quando appropriato, i requisiti generali dei capitoli generali 5.1.7 *Sicurezza virale*, 5.2.6 *Valutazione dell'innocuità dei vaccini e dei sierimmuni per uso veterinari* e 5.2.8 *Minimizzazione del rischio di trasmettere gli agenti dell'encefalopatie spongiformi animali tramite i prodotti medicinali per uso umano e veterinario*.

### CONSIDERAZIONI ETICHE E GUIDA NELLA PREPARAZIONE DI PREPARAZIONI FARMACEUTICHE PRIVE DI AUTORIZZAZIONE

Il principio normativo di base per le preparazioni farmaceutiche è quello, soggetto a specifiche esenzioni, che nessuna preparazione farmaceutica può essere immessa sul mercato senza un'appropriata autorizzazione all'immissione in commercio. Le esenzioni dal requisito di una formale autorizzazione permettono la fornitura di prodotti medicinali privi di autorizzazione per soddisfare le specifiche necessità di pazienti individuali. In ogni caso, quando si decide di utilizzare una preparazione priva di autorizzazione, tutti i professionisti sanitari coinvolti (ad esempio, il medico prescrittore e/o il farmacista preparatore) hanno, nella loro area di responsabilità, un dovere di attenzione nei

confronti del paziente che riceve la preparazione farmaceutica.

Quando si prende in considerazione l'allestimento di una preparazione farmaceutica priva di autorizzazione viene adottato un adeguato livello di valutazione del rischio.

La valutazione del rischio identifica:

- le criticità di differenti parametri (ad esempio, qualità delle sostanze attive, eccipienti e contenitori; schema del processo di preparazione; entità e significatività dei saggi; stabilità della preparazione) che possono influenzare la qualità della preparazione; e
- il rischio che la preparazione può presentare per un determinato gruppo di pazienti.

Sulla base della valutazione del rischio, la persona responsabile della preparazione deve garantire, con un adeguato livello di sicurezza, che la preparazione farmaceutica, nel corso del suo periodo di validità, sia di una qualità appropriata, adeguata e adatta al suo scopo. Per stock di preparazioni, le condizioni di conservazione e il periodo di validità devono essere giustificati sulla base, ad esempio, di dati analitici o di un giudizio professionale che può essere basato su riferimenti di letteratura.

## PRODUZIONE

Le attività di produzione/preparazione devono avvenire nell'ambito di un sistema di qualità adeguato e devono essere conformi agli standard in essere per la specifica tipologia di prodotto. I prodotti soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio devono essere conformi ai requisiti previsti dalla loro autorizzazione. Per prodotti non soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio, è di particolare importanza l'esecuzione di una analisi del rischio in linea con quanto previsto dalla sezione "Considerazioni etiche e guida per la preparazione di prodotti non soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio" in quanto tali prodotti non sono stati precedentemente valutati da un'autorità competente.

**Formulazione.** Durante lo sviluppo farmaceutico o prima delle attività di produzione/preparazione, sono identificati e giustificati i componenti adatti, i processi, i controlli e le specifiche atti a garantire l'adeguatezza del prodotto per lo scopo a cui è destinato. Questo include la valutazione delle

caratteristiche di un ingrediente o step di un processo, per identificare quali sono critici ai fini dell'ottenimento di una preparazione farmaceutica della qualità voluta.

**Sostanze attive ed eccipienti.** Le sostanze attive e gli eccipienti utilizzati nella formulazione di preparazioni farmaceutiche sono conformi ai requisiti delle monografie generali di pertinenza, ad esempio *Sostanze per uso farmaceutico (2034)*, *Essenze (2098)*, *Estratti (0765)*, *Droghe vegetali (1433)*, *Preparazioni a base di droghe vegetali (1434)*, *Droghe vegetali per preparazioni omeopatiche (2045)*, *Tinture madri per preparazioni omeopatiche (2029)*, *Metodi di preparazione di materiali di partenza omeopatici e diluizioni (2371)*, *Prodotti di fermentazione (1468)*, *Prodotti aventi il rischio di trasmettere gli agenti delle encefalopatie spongiformi animali (1483)*, *Prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante (0784)*, *Oli grassi vegetali (1579)*.

In aggiunta, quando esistono monografie specifiche, la qualità delle sostanze attive e degli eccipienti utilizzati devono essere conformi alle stesse.

Quando non esistono monografie specifiche, deve essere definita la qualità necessaria, tenendo conto dell'utilizzo e dei rischi associati.

Quando le caratteristiche chimico-fisiche di una sostanza attiva e le caratteristiche funzionali (FRC) di un eccipiente (per esempio granulometria, viscosità, polimorfismo) sono critiche in relazione al loro ruolo nel processo di produzione e agli attributi di qualità della preparazione farmaceutica, queste caratteristiche devono essere identificate e controllate.

Informazioni dettagliate sulle FRC sono fornite nel capitolo generale 5.15. "*Caratteristiche legate alla funzionalità degli eccipienti*".

**Qualità microbiologica.** La formulazione di una preparazione farmaceutica ed il relativo contenitore devono garantire che la qualità microbiologica sia adeguata al loro utilizzo.

Durante lo sviluppo deve essere dimostrato che l'attività antimicrobica della preparazione tal quale o, se necessario, con l'aggiunta di un appropriato conservante/i o tramite la selezione di

un appropriato contenitore, preservino adeguatamente la stessa dagli effetti avversi che possono derivare da una contaminazione microbiologica o dalla sua proliferazione durante la conservazione e l'uso della preparazione. Un idoneo metodo di controllo e i relativi criteri per valutare le proprietà conservanti della formulazione sono descritti nel capitolo generale 5.1.3. *“Efficacia della conservazione antimicrobica”*.

Se le preparazioni non presentano adeguata efficacia antimicrobica e non contengono conservanti antimicrobici, queste devono essere distribuite in contenitori a dose singola o in contenitori multidose che prevengano la contaminazione microbica del loro contenuto dopo l'apertura.

Nella produzione/preparazione delle preparazioni farmaceutiche non-sterili sono prese tutte le misure necessarie per garantire la loro qualità microbiologica; raccomandazioni su questo aspetto sono fornite nei capitoli generali 5.1.4. *“Qualità microbiologica delle preparazioni farmaceutiche e delle sostanze per uso farmaceutico non sterili”* e 5.1.8. *“Qualità microbiologica dei medicinali di origine vegetale per uso orale”*.

Le preparazioni sterili sono prodotte/preparate utilizzando materiali e metodi volti a garantire la sterilità, evitare l'introduzione di contaminanti e la crescita di microorganismi; raccomandazioni su questo aspetto sono fornite nel capitolo generale 5.1.1. *Metodi di preparazione di prodotti sterili*.

**Contenitori.** Deve essere scelto un contenitore adatto. La scelta è fatta in base all'utilizzo finale della preparazione, alle proprietà del contenitore, al periodo di validità richiesto, ad eventuali incompatibilità prodotto/contenitore. Quando applicabile, i contenitori per preparazioni farmaceutiche sono conformi ai requisiti dei contenitori (3.2 e sottosezioni) e dei materiali usati per la produzione dei contenitori (3.1 e sottosezioni).

**Stabilità.** I requisiti di stabilità delle preparazioni farmaceutiche dipendono dal loro utilizzo finale e dalla data di scadenza prevista.

Dove applicabile, devono essere valutate la probabilità e la criticità dei possibili prodotti di degradazione della/e sostanza/e attiva/e e/o dei prodotti di reazione della/e sostanza/e attiva/e con un eccipiente e/o con il contenitore con il quale sono a diretto contatto.

A seconda del risultato di tale valutazione, andranno fissati e controllati i limiti dei prodotti di degradazione e/o di reazione nella preparazione farmaceutica.

Per i prodotti soggetti ad autorizzazione all'immissione in commercio è richiesto uno studio di stabilità.

I metodi utilizzati per i test di stabilità sono validati e devono essere in grado di controllare la stabilità di tutte le caratteristiche della preparazione, cioè consentono di quantificare i prodotti di degradazione e le variazioni delle caratteristiche fisiche.

## SAGGI

Le monografie specifiche delle forme farmaceutiche descrivono i saggi pertinenti da effettuare per garantire la qualità appropriata di una specifica forma farmaceutica.

Quando l'effettuazione dei saggi non è praticamente realizzabile, nel caso di preparazioni farmaceutiche prive di autorizzazione all'immissione in commercio (per esempio per la dimensione del lotto o per vincoli nella tempistica), si implementano altri metodi idonei per assicurare che sia raggiunta la qualità appropriata in accordo con la valutazione del rischio effettuata e con ogni lineaguida locale o requisiti di legge.

Normalmente le preparazioni di stock sono controllate in misura maggiore rispetto alle preparazioni estemporanee.

I seguenti saggi sono applicabili a molte preparazioni e sono pertanto elencati di seguito:

**Aspetto.** L'aspetto (per esempio dimensioni, forma e colore) di una preparazione farmaceutica deve essere controllato.

**Identificazione e saggi di purezza.** Ove applicabile, sulle preparazioni farmaceutiche si eseguono i seguenti saggi:

- identificazione della(e) sostanza(e) attiva(e);
- identificazione di (un) eccipiente(i) specifico(i), come i conservanti;
- saggi di purezza (per esempio indagine sui prodotti di degradazione, sui solventi residui (2.4.24) o su altre impurezze correlate, sterilità (2.6.1));
- test di sicurezza (per esempio saggi di sicurezza su prodotti biologici).

**Impurezze elementali.** Il capitolo generale 5.20 *Impurezze Elementali* si applica alle preparazioni farmaceutiche con eccezione dei prodotti per uso veterinario, delle preparazioni prive di autorizzazione all'immissione in commercio e degli altri prodotti esclusi dallo scopo del sopracitato capitolo.

Nel caso di preparazioni farmaceutiche al di fuori dello scopo del capitolo generale 5.20, i produttori restano responsabili del controllo dei livelli delle impurezze elementali utilizzando i principi della gestione del rischio.

Quando ciò è appropriato, i controlli sono effettuati con le opportune procedure analitiche in accordo con il capitolo generale 2.4.20 *Determinazione delle impurezze elementali*.

**Uniformità (2.9.40 o 2.9.5/2.9.6).** Le preparazioni farmaceutiche in unità a dose singola soddisfano il (i) saggio(i) come stabilito nella monografia della specifica forma farmaceutica. Se è giustificato ed autorizzato, il capitolo generale 2.9.40 può essere applicato solo al momento del rilascio.

Nei seguenti casi si applicano requisiti particolari di uniformità:

- per le droghe vegetali e per le preparazioni a base di droghe vegetali non è richiesta la conformità al capitolo generale 2.9.40;
- per le preparazioni omeopatiche le disposizioni dei capitoli generali 2.9.6 e 2.9.40 non sono generalmente appropriate, tuttavia, in determinate

circostanze, la conformità a questi capitoli generali può essere richiesta dalle autorità competenti;

- per preparazioni a base di vitamine singole o multivitaminici e di elementi in traccia non è richiesta la conformità ai capitoli generali 2.9.6 e 2.9.40 (*solo relativamente all'uniformità di contenuto*);
- in circostanze giustificate ed autorizzate, per altre preparazioni, può non essere richiesta dalle autorità competenti la conformità ai capitoli generali 2.9.6 e 2.9.40.

**Standard di riferimento.** Standard di riferimento possono essere necessari in varie fasi del controllo di qualità delle preparazioni farmaceutiche. Essi sono definiti e controllati tenendo debitamente conto del capitolo generale 5.12 *Standard di riferimento*.

## DETERMINAZIONE QUANTITATIVA

Tranne quando sia altrimenti giustificato ed autorizzato, nelle preparazioni farmaceutiche vengono determinati i contenuti delle sostanze attive e di eccipienti specifici come i conservanti. I limiti devono essere definiti e giustificati.

Si usano metodi idonei e validati. Se si usano metodi descritti nelle monografie delle rispettive sostanze attive, deve essere dimostrato che non siano influenzati dalla presenza di eccipienti e/o dalla formulazione.

**Standard di riferimento.** Vedi *Saggi*.

## ETICHETTATURA E CONSERVAZIONE

Si applicano i requisiti di etichettatura pertinenti descritti nelle monografie generali delle forme farmaceutiche. Inoltre si applicano le norme pertinenti dell'Unione Europea o altre norme in vigore.

## GLOSSARIO

**Formulazione:** la progettazione di una formula appropriata (compresi i materiali, i

processi, ecc.) che assicurino che il paziente riceva la preparazione farmaceutica idonea, in una forma appropriata che possieda la qualità richiesta e che sia stabile ed efficace per il periodo di validità indicato.

**Preparazione farmaceutica autorizzata:** un prodotto medicinale per cui è stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio da un'autorità competente.

**Produzione:** tutte le operazioni di acquisto di materiali e prodotti, Produzione, Controllo Qualità, rilascio, immagazzinamento e distribuzione dei prodotti medicinali e relativi controlli.

**Preparazione (di una preparazione farmaceutica priva di autorizzazione all'immissione in commercio):** la "produzione" di preparazioni prive di autorizzazione all'immissione in commercio da parte o su richiesta di farmacie o di altri enti sanitari (il termine "preparazione" è utilizzato al posto di "produzione" per distinguerla chiaramente dalla produzione industriale di preparazioni farmaceutiche autorizzate).

**Ricostituzione:** manipolazione che permette l'uso di un prodotto medicinale con autorizzazione all'immissione in commercio in accordo con le istruzioni fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto o del foglio illustrativo per il paziente.

**Analisi del rischio:** l'identificazione dei pericoli e l'analisi e la valutazione dei rischi associati all'esposizione a tali pericoli.

**Preparazione farmaceutica priva di autorizzazione all'immissione in commercio:** un prodotto medicinale per cui non è necessario avere l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da un'autorità competente, ma che è preparato secondo la legislazione per specifiche necessità del paziente.