



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA FEDERICO II
Via PANSINI ,5 NAPOLI
FARMACIA CENTRALIZZATA
STRUTTURA U.MA.CA

pag. 1 di 10

Redatto da : dr.ssa Gabriella Ferraro
Supervisore del processo/convalida : dr.ssa Gabriella Ferraro

Farmacista Responsabile della Convalida: dr.ssa Gabriella Ferraro
Visionato da : dr.ssa Antonella Vozza

Responsabile della valutazione dei saggi/colture microbiologiche : prof. Maria Triassi (Resp.DAI Microbiologia ed Igiene)

APPROVATO DA: DIRETTORE SANITARIO AZIENDALE
IN DATA:

ISTRUZIONE OPERATIVA
CONVALIDA DEL PROCESSO IN
CONDIZIONI DI ASEPSI

Sommario

1	Scopo	
2	Campo di applicazione	
3	Riferimenti	
4	Modalità operative	
4.1	Descrizione del processo	
4.2	Frequenza del test.....	
4.3	Fase Preliminare	
4.4	Esecuzione del test	
5	Criteri di accettabilità	
6	Indagini ed azioni correttive	
7	Risultati	
8	Comunicazione ed archiviazione dei risultati	
9	Responsabilità	
9.1	Farmacista Supervisore	
9.2	Farmacista Responsabile della Convalida	
9.3	Infermiere / tecnico di laboratorio	
10	Allegati	



1 Scopo

Definire le modalità con cui eseguire la convalida microbiologica dell'operatore e del processo di compounding.

2 Campo di applicazione

Tale validazione è finalizzata a dimostrare che le procedure operative standard impiegate durante la preparazione asettica ed il personale addetto ai processi asettici sono in grado di mantenere la sterilità del prodotto. Il test simula le operazioni asettiche di routine utilizzando brodo di coltura TSB (Brodo Triptone Soia) sterile e testato per la fertilità a monte con i ceppi previsti dalla FUI XII. Al fine di salvaguardare la sicurezza del paziente evitando il rischio di contaminazioni, l'esecuzione del test va fatta in orari diversi da quelli della attività giornaliera.

3 Riferimenti e procedure operative

- Gestione Galenica Clinica
- NBP FU XII: Farmacopea Italiana XII edizione cap.2.6. – Saggi biologici
- “Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare”, Farmacopea Italiana XII Edizione
- Simulazione del processo di produzione dei prodotti sterili ripartiti in asepsi (Media Fill)”, pag 56-79, cap 3, Buone pratiche di fabbricazione
- Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines – 2009 Edition, Version 2

4 Modalità operative

4.1 Descrizione del processo

Il processo di produzione, oggetto del presente protocollo, consiste nella diluizione e ripartizione in sacche di prodotti oncologici attraverso attività svolte in ambiente rigorosamente asettico.

Tutte le manipolazioni asettiche possono essere destrutturate in un numero di tecniche chiave sotto riportate:

- 1) Prelievo di una soluzione da una sacca infusionale
- 2) Prelievo di una soluzione da un flacone



- 3) Introduzione di una soluzione in una sacca infusionale
- 4) Introduzione di una soluzione in un flacone

Le manipolazioni in asepsi sono eseguite sotto una cappa a flusso laminare verticale .

La grande maggioranza delle attività eseguite sono riferite a diluizioni/ripartizioni di medicinali citostatici che richiedono poche manipolazioni di dosi (basso rischio) prelevate da fiale e flaconi ed introdotti in sacche/ contenitori sterili usando dispositivi medici sterili "a circuito chiuso" e/o valvolati.

In alcuni casi (rischio medio) sono richiesti allestimenti in monodosi multiple per l'uso in più pazienti o più volte per un paziente, manipolazioni complesse (es. trasferimenti multipli) e tempi lunghi di somministrazione (es.: elastomeri fino a 7 giorni).

4.2 Frequenza del test

1. **Tutti gli operatori** che svolgono o sorvegliano questo tipo di manipolazioni asettiche devono superare **3 test di convalida in diversi momenti (giorni diversi)** .
2. La qualificazione iniziale deve essere completata nell'arco di 6 settimane dal primo test effettuato.

Test di convalida:

La validazione o convalida rappresenta una serie di attività da eseguire allo scopo di dimostrare la ripetibilità di un qualsiasi processo utilizzato nella produzione di farmaci ad uso umano. La ripetibilità è correlata alla capacità del processo di rendere un prodotto conforme alle specifiche di riferimento.

- Il test di convalida può essere eseguito a campione tra gli operatori attivamente coinvolti nelle preparazioni asettiche unitarie per i pazienti almeno una volta ogni 12 mesi.
- Operatori non presenti in modo continuativo: gli operatori che riprendono la preparazione asettica dopo un'assenza di più di un mese, devono superare il test di convalida prima di iniziare l'attività lavorativa.

4.3 Fase Preliminare

Ogni convalida deve essere preceduta dalla attenta lettura e comprensione di tutte le fasi della procedura.

Prima dell'esecuzione del test di convalida viene attuato anche un monitoraggio microbiologico dell'ambiente.

- Preparare il materiale necessario per effettuare la prova e firmare il Modulo della convalida dell'operatore.
- Seguire le disposizioni generali previste dalle linee guida per l'allestimento di farmaci citotossici per ciò che riguarda i locali, il piano di lavoro, il personale e la preparazione del materiale
- Controllare l'integrità dei contenitori o/e eventuali corpi estranei



- Disporre i dispositivi e materiale all'interno dell'area di lavoro, seguendo le procedure di decontaminazione abituali
- Assicurarsi che piastre TSB (terreno solido universale agar triptone-soja) siano esposte nella zona di lavoro .
- Leggere tutta la procedura attentamente, studiando in particolare le illustrazioni.
- Assicurarsi di mantenere il comportamento previsto per l'uso della cappa a flusso laminare verticale
- Leggere il materiale relativo alla sicurezza e assicurarsi di aver pienamente appreso tutti i compiti richiesti durante la prova.
- Reperire i dispositivi di protezione individuale ed i materiali ausiliari.
- Eseguire tutte le attività preliminari di igiene e la vestizione in accordo con la procedura interna standard.

4.4 Esecuzione del test

A. Trasferimento della soluzione dal flacone alla sacca

1. Utilizzare sacche vuote/flaconi;
2. Togliere in modo asettico il tappo che copre l'elastomero del flacone di TSB facendo attenzione a non toccare l'elastomero stesso;
3. Si connetta lo spike al flacone di TSB; si prelevino 100 ml di TSB dal flacone (in due volte utilizzando la siringa da 60 ml);
4. Si ottiene una sacca con 100 ml di TSB

Materiale utilizzato: 1 flacone TSB, spike, sacca vuota/flacone, 1 siringa da 60 mL sterile, perforatore clearlink.

B. Trasferimento della soluzione da una sacca infusionale in siringhe:

5. Si prenda una siringa da 10 ml sterile, si connetta lo spike alla sacca/flacone di TSB; si prelevino 5 ml di TSB attraverso il port di prelievo; si disconnetta la siringa dal port e si protegga il beccuccio con un tappo sterile.
6. Si ripeta il punto 5 altre 5 volte per ottenere **5 siringhe** riempite con 5 ml di TSB ciascuna (totale 25 ml); si spostino le siringhe in un angolo dell'area di lavoro.

Materiale Utilizzato: 5 siringhe da 10 mL sterile, 1 sacca TSB del punto A, Spike, perforatore clearlink.

C. Trasferimento della soluzione dal flacone alla sacca/flacone:

7. Si prenda una nuova siringa sterile da 10 ml, si connetta lo spike al flacone di TSB da 100 ml (**Flacone I**); si prelevino 5 ml di TSB dal flacone; si trasferisca il volume prelevato con la siringa alla sacca di TSB precedentemente adoperata;



8. Si ripeta il punto 7 per altre 5 volte portando la **sacca madre/flacone madre di TSB** al volume iniziale di 100 ml; si misceli il contenuto della sacca rovesciandola più volte.

Materiale utilizzato: 1 siringa da 10 mL sterile, 1 sacca TSB del punto A, 1 flacone TSB, perforatore clearlink.

D. Trasferimento della soluzione da una sacca/flacone al contenitore sterile vuoto (sacca o flacone):

9. Si prenda una nuova siringa sterile da 20 ml; si prelevino 10 ml di TSB dalla sacca/flacone recentemente allestita come da punti 7-8; si connetta l'ago e si tolga il copriago si trasferisca questo volume nel contenitore (**sacca o flacone VUOTO**) **contrassegnato A**; si elimini l'ago con la siringa nell'apposito contenitore per materiali taglienti.
10. Si ripeta il punto 9 altre 5 volte per ottenere un volume finale di 50 ml.

Materiale utilizzato: 1 siringa da 20 mL sterile, 1 sacca TSB del punto A, ago, spike, 1 sacca baxter vuota sterile, perforatore clearlink.

E. Trasferimento della soluzione ad un flacone ad un altro.

11. Si prenda una nuova siringa sterile da 20 ml, si connetta l'ago e si tolga il copriago; si prelevino 10 ml di TSB dal contenitore A recentemente preparato; si trasferisca questo volume in un altro contenitore vuoto sterile marcato con la lettera B;
12. Si ripeta il punto 11 altre 3 volte per arrivare al volume finale di 30 ml, ottenendo così due contenitori (sacca o flacone) **A e B con rispettivamente 20 e 30 ml di TSB** ognuno.
13. Si prenda una nuova siringa sterile da 20 ml, si connetta l'ago e si tolga il copriago; si prelevino 15 ml di TSB dal flacone B recentemente preparato (punto 12); si trasferisca questo volume in un terzo contenitore vuoto sterile marcato con la lettera C; si elimini l'ago con la siringa nell'apposito contenitore per materiali taglienti. In questo modo otteniamo due contenitori **B e C con 15 ml** di TSB ognuno.

Materiale utilizzato: 1 siringa da 20 mL sterile e 1 siringa da 15 ml sterile, ago, spike, 2 sacca baxter vuote sterili .

E. Operazioni finali

14. Si rimuovano i residui dell'agar dai guanti con una garza imbevuta d'alcool, e si spostino i contenitori col terreno di coltura in un angolo della cappa.
15. Si cambino i guanti e si pulisca la zona critica di preparazione in accordo con le procedure operative standard.
16. Ci si allontani dall'area di lavoro di preparazione e si apponga un'etichetta o sigla sui contenitori dei preparati di terreno di coltura eseguiti per il test di simulazione specificando: a) il nome dell'operatore, b) la data, c) la cappa sotto quale il test è stato eseguito, d) numero di lotto se applicabile
17. Si eliminino i materiali di scarto in accordo con le procedure operative standard, con particolare attenzione ai taglienti.
18. **Si inviano i campioni al Servizio al DAI di Igiene e Medicina del Lavoro e Preventiva dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II.**



5 Criteri di accettabilità

Media Fill

La prova si considera superata se nessun contenitore risulta contaminato dopo 14 giorni di incubazione alle condizioni descritte. Il risultato tassativo per un Media Fill è quello di ottenere zero unità contaminate. Poiché il numero di unità è estremamente ridotto ne consegue che la presenza di UNA UNITA' CONTAMINATA determina un risultato NON CONFORME, e richiede un'indagine sulle cause, l'applicazione di una azione correttiva e la ripetizione della convalida iniziale.

6 INDAGINI ED AZIONI CORRETTIVE

Tutte le unità contaminate devono essere soggette ad indagine. I contaminanti devono essere identificati, dove possibile, cercando di individuarne la probabile origine (ambientale, umana o altro). Le indagini e le azioni correttive a seguito di risultati non conformi devono essere documentate e devono concludersi con la stesura di un rapporto approvato dalle funzioni responsabili. L'indagine deve essere rivolta ad identificare e a rimuovere le cause della contaminazione. Se l'indagine porta all'individuazione di una o più cause specifiche, si dovranno intraprendere e documentare le appropriate azioni correttive, inclusa l'esecuzione di almeno un ulteriore Media Fill. Nel caso in cui non si giunga all'individuazione di una causa occorrerà riconvalidare il processo mediante l'esecuzione di tre media fill consecutivi. Ai controlli dovranno partecipare necessariamente gli stessi operatori che hanno partecipato alla prova conclusasi con esito non conforme.

7 Risultati

L'operatore che supera il test ha una certificazione di idoneità ad operare all'interno dell'U.MA.CA.

8 Comunicazione ed archiviazione dei risultati

Il Laboratorio del DAI DI IGIENE E MEDICINA DEL LAVORO E PREVENTIVA" invierà l'esito ufficiale dei controlli di sterilità effettuati sui campioni ricevuti dal servizio U.MA.CA., tali risultati verranno archiviati nell'apposito registro cartaceo e/o informatico e l'esito sarà registrato nella ricevuta di ritorno posta nella cartellina del singolo operatore.

9 Responsabilità

9.1 Farmacista Supervisore

- Recupero dei risultati degli esami microbiologici e interpretazione dei dati
- Decisione in merito all'accettabilità dei dati e all'eventuale ripetizione dei test
- Gestione della non conformità in caso di valori fuori dal limite previsto.

9.2 Farmacista Responsabile della convalida

- Calendarizzazione annuale dell'esecuzione dei test microbiologici
- Predisposizione della richiesta di analisi per il Servizio Microbiologia.
- Invio dei campioni raccolti, correttamente identificati, al Servizio Microbiologia con l'apposita richiesta.

9.3 Infermiere / tecnico di laboratorio

- Preparazione del materiale occorrente ed esecuzione dei test

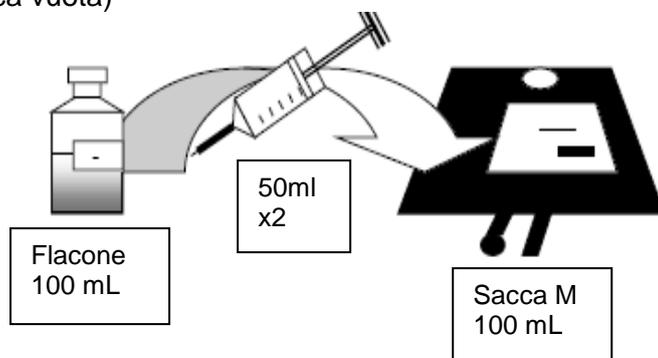
10 Allegati

Mod.2 Tracciabilità materiale convalida processo in asepsi

Mod.3 Modulo convalida operatore processo in asepsi.

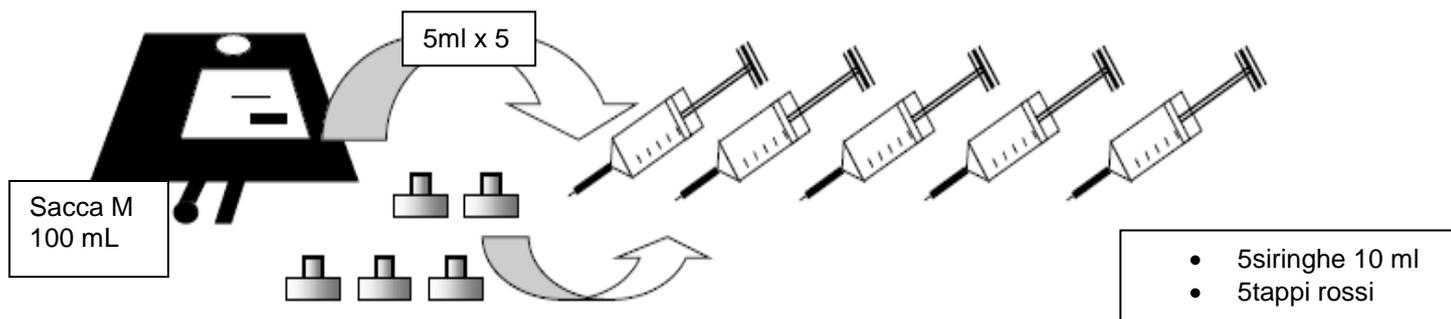
Rappresentazione schematica della procedura di simulazione con terreno di coltura

A. Trasferimento della soluzione dal flacone alla sacca (riempimento di 2 siringhe e infusione nella sacca vuota)

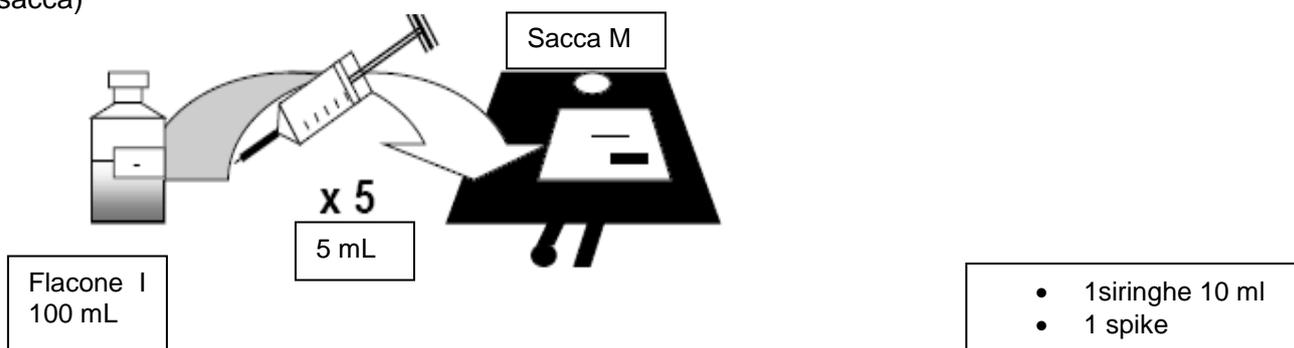


- 1 siringa 50 ml
- 1 spike
- 1 perfor CL
- 1 sacca vuota

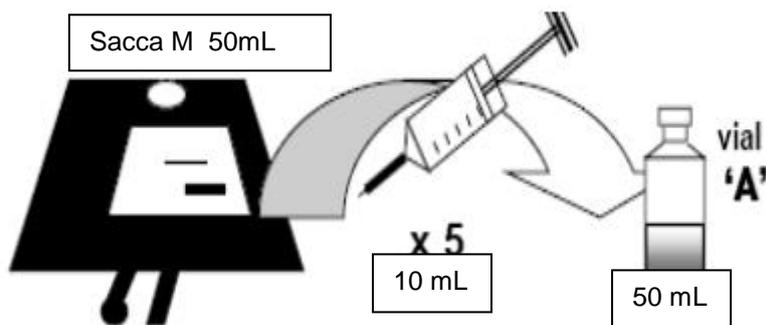
B. Trasferimento della soluzione da una sacca infusionale in siringhe (riempimento di 5 siringhe e chiusura col tappo)



C. Trasferimento della soluzione dal flacone alla sacca (riempimento di 5 siringhe e infusione nella sacca)



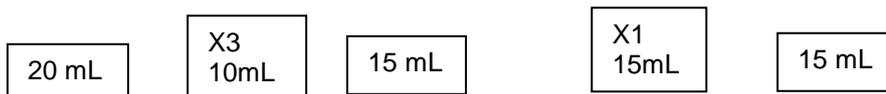
D. Trasferimento della soluzione da una sacca infusionale a flacone (riempimento di 5

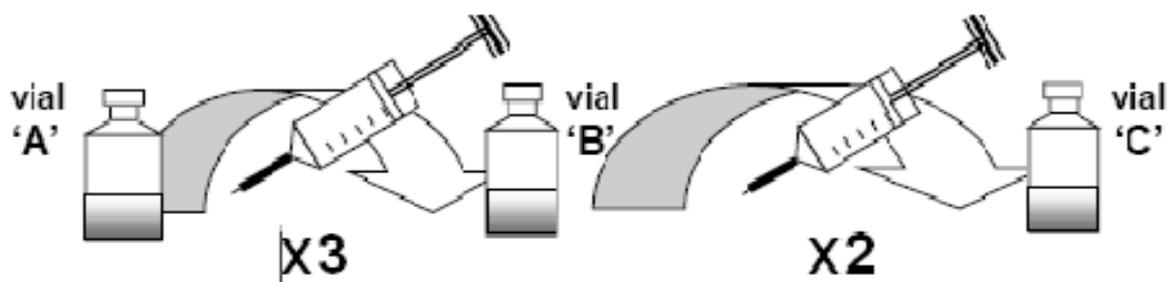


- 1 siringhe 20 ml
- 1 spike
- 1 sacca vuota

siringhe e infusione nel contenitore A)

E. Trasferimento della soluzione ad un flacone ad un'altro (riempimento 3 siringhe dal contenitore A e l'aggiunta di questo nel contenitore B poi prelievo dal contenitore B con una siringa e trasferimeto nel contenitore C





MATERIALE NECESSARIO

- 4 sacche vuote baxter
- 2 spike
- 3 siringhe 20 mL
- 6 siringhe 10 mL
- 1 siringhe 60 mL
- 4 perforatori Clear Link
- 10 tappi rossi

- 2 siringhe 20 ml
- 2 perfor CL
- 2 sacche vuote