- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.48 Sun, 13 Jul 2025, 09:16:07

La produzione di farmaci sperimentali

Germana Bersani, Alessandra Stancari, Silvia Maselli, Anna Maria Guarguaglini, Cristina Puggioli

UO Farmacia-Puggioli, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Riassunto: L'allestimento di farmaci sperimentali costituisce attualmente un'importante settore di attività della galenica clinica. L'obiettivo è supportare i centri sperimentatori nello svolgimento di studi clinici spontanei e sponsorizzati, anche multicentrici, attraverso la produzione del farmaco in sperimentazione, l'allestimento delle dosi personalizzate dei farmaci forniti dagli sponsor, il coinvolgimento nella randomizzazione e nel trattamento dei pazienti e la gestione complessiva del farmaco sperimentale. La produzione avviene secondo protocolli specifici nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione dei Medicinali (NBP) della FUI XI Ed. e delle Good Manufacturing Practice (GMP) e, per i farmaci non reperibili in commercio, prevede anche lo studio di fattibilità della preparazione e l'esecuzione dei controlli di qualità. Per ogni studio clinico viene conservato un archivio specifico (Pharmacy file) contenente tutta la documentazione relativa al protocollo, all'allestimento del farmaco e al trattamento dei pazienti. Dal 2003 ad oggi la Farmacia è stata coinvolta in n° 11 studi clinici che richiedono l'allestimento di farmaci sperimentali, di cui n° 6 spontanei e n° 5 sponsorizzati. I protocolli degli studi prevedono una durata di esposizione dei pazienti arruolati ai vari trattamenti da un minimo di 10 giorni a un massimo di 8 mesi. A tutt'oggi sono stati trattati circa 700 pazienti sul totale previsto di 1850; sono stati allestiti n° 186 lotti di preparati ad uso iniettabile/infusionale e n° 96 lotti di preparazioni ad uso orale, di cui n° 2212 blister, n° 191.000 capsule, n° 4 flaconi di gocce e n° 28 flaconi di soluzioni ad uso orale. La produzione dei farmaci sperimentali in Farmacia riveste attualmente un'importanza fondamentale in quanto permette lo svolgimento di studi clinici che non sarebbero altrimenti conducibili; garantisce la qualità dei prodotti secondo le NBP e le GMP e assicura la rintracciabilità e il controllo di tutte le fasi dello studio clinico.

Parole chiave: farmaci sperimentali, studio di fattibilità, allestimento secondo le NBP e le GMP.

Abstract: *Experimental drugs compounding.*

Experimental drugs compounding is now an important area of Clinical Pharmacy. The aim is to support the Investigation Centres in the course of spontaneous or sponsored, also Multi-Centre clinical trials by means of experimental drug compounding, personalized doses of branded drugs preparation, participation in patients' randomization and treatment and experimental drug total management. Drug compounding is made with respect to specific protocols according to Good Preparation Practice of FUI XI Ed. (NBP) and Good Manufacturing Practice (GMP); in addition, experimental drugs which are not available on the market, require a feasibility study before compounding and quality controls after preparation. A specific Pharmacy File must be kept for each clinical trial in order to collect all reports of study protocol, drug compounding and patients' treatment. From 2003 up till now Pharmacists have been involved in eleven clinical trials (six spontaneous and five sponsored) which require drugs preparation. Study protocols foresee a randomized patients' exposure to various treatments from ten days at least to eight months at most. About 700 patients have been treated till now in a foreseen total of 1850; n. 186 batches of injectable drugs and n. 96 batches of oral preparations (in detail, n. 2112 blisters, n. 191.000 capsules, n. 4 drop bottles and n. 28 oral solutions) were compounded. Experimental drugs compounding in Pharmacy Laboratories is now an essential activity, because it let clinicians conduct clinical studies which otherwise could not be carried out. Moreover, it assures drug quality according to NBP and GMP and it guarantees that every phase of clinical trial is traceable and controlled.

Key words: experimental drugs, feasibility study, compounding according to NBP and GMP.

Introduzione

Negli ultimi anni la sperimentazione clinica ha subito un notevole sviluppo e attualmente costituisce l'unico strumento riconosciuto dalla comunità scientifica per valutare l'efficacia e la sicurezza di farmaci innovativi o utilizzati per indicazioni terapeutiche non registrate. Nello svolgimento degli studi clinici il farmacista ospedaliero ha assunto un ruolo di fondamentale importanza a diversi livelli:

a. partecipazione al Comitato Etico in qualità di membro ordinario per la valutazione dei protocolli di studio;
b. attività di "segreteria scientifica" del Comitato Etico per quanto riguarda la gestione tecnico-organizzativa delle pratiche e della documentazione allegata;
c. gestione complessiva e attività di monitoraggio del farmaco sperimentale;
d. attività di produzione del farmaco sperimentale e dell'eventuale farmaco di confronto o placebo;
e. allestimento delle dosi personalizzate di farmaco.

Nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, nell'anno 2004 sono stati presentati al Comitato Etico aziendale per la richiesta di approvazione n° 280 studi sperimentali, sia ospedalieri sia universitari, anche multicentrici, 11 dei quali hanno coinvolto direttamente la Farmacia per la preparazione dei medicinali non reperibili in commercio e per l'allestimento delle dosi personalizzate dei farmaci forniti dagli sponsor.

Metodologia di lavoro

Il Servizio di Farmacia del Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna dal 31 gennaio 2003 ha ottenuto la certificazione CERMET di conformità alle Norme UNI EN ISO 9001-1994 per quanto riguarda "Programmazione, coordinamento e garanzia dell'assistenza farmaceutica per aree di attività di Farmacia clinica, logistica/servizi e produzione, monitoraggio dei consu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.48 Sun, 13 Jul 2025, 09:16:07

mi e dei costi, adeguamento interno nei confronti di progetti nazionali e regionali su farmaci o altro materiale sanitario, presidio alla continuità del servizio diurno, notturno e festivo".

La produzione di farmaci sperimentali avviene nei laboratori galenici della Farmacia secondo le Norme di Buona Preparazione dei Medicinali (NBP) della FUI XI Ed.[1], seguendo le istruzioni specifiche dei protocolli e le informazioni relative alle caratteristiche del farmaco sperimentale. Uno studio preliminare di fattibilità della preparazione e adeguati controlli analitici del prodotto allestito sono necessari per garantire la stabilità del farmaco e i requisiti quali-quantitativi richiesti. L'esperienza della Farmacia del Policlinico si è sviluppata sostanzialmente in tre tipologie di collaborazione e interazione con gli sperimentatori:

1. Ripartizione in dose personalizzata del farmaco sperimentale fornito dallo sponsor.

Esempio: *Studio clinico sponsorizzato multicentrico, randomizzato, in doppio cieco sulla efficacia delle dosi da carico di Amfotericina B liposomiale versus dosi standard nelle infezioni fungine sistemiche in pazienti immunocompromessi.*

Nei rapporti intercorsi con il Centro sperimentatore e lo sponsor alla Farmacia è stato illustrato il protocollo di studio ed è stata verificata l'idoneità tecnica del Laboratorio all'allestimento delle dosi infusionali del farmaco sperimentale richiesto. Il ricevimento della richiesta perviene alla Farmacia con le indicazioni della dose personalizzata da allestire in funzione del gruppo di randomizzazione del paziente e del conseguente dosaggio da somministrare. La preparazione del farmaco avviene mediante ricostituzione dell'Amfotericina B liposomiale liofilizzata e successiva diluizione personalizzata delle dosi infusionali in camera bianca con tecnica asettica secondo protocollo specifico. I flaconi vuoti o parzialmente utilizzati vengono conservati per la verifica del corretto allestimento da parte del monitor durante le visite di controllo.

2. Allestimento di farmaci sperimentali non reperibili in commercio.

Esempio 1. *Studio clinico spontaneo multicentrico in aperto sulla terapia del mieloma multiplo con Talidomide-Desametazone dopo trapianto di midollo osseo.*

Il Centro sperimentatore ha richiesto alla Farmacia la disponibilità a produrre capsule di Talidomide 100 mg, non reperibili in commercio, necessarie per condurre lo studio clinico. È stato necessario uno studio preliminare di fattibilità della preparazione effettuato in base a:

- ricerca bibliografica dei dati di letteratura esistenti[2,3];
- ricerca della materia prima rispondente ai requisiti e ai saggi di Farmacopea, anche estera[4];
- scelta degli eccipienti più idonei alla miscelazione con il principio attivo al fine di assicurarne la compatibilità chimico-fisica e la distribuzione uniforme all'interno delle capsule;
- prove pratiche di allestimento delle capsule con diverse miscele di polveri e relativa esecuzione del saggio di Uniformità di Massa;
- messa a punto del metodo di controllo quali-quantitativo dei lotti di capsule prodotti secondo le NBP;
- definizione della formula più idonea da produrre in funzione dei risultati delle analisi eseguite.

Alla farmacia viene inviata una richiesta cumulativa del fabbisogno mensile di capsule con l'indicazione dei diversi confezionamenti per paziente. L'allestimento del farmaco avviene mediante preparazione della miscela di polveri "Talidomide/eccipienti" e successiva ripartizione in capsule contenenti ciascuna 100 mg di principio attivo, mediante incapsulatrice semiautomatica. Per ogni lotto prodotto vengono conservate le capsule-controcampioni. Su tutti i lotti allestiti viene eseguito il Saggio di Uniformità di Massa e viene effettuato il controllo quali-quantitativo mediante Spettrofotometria ultravioletta a scansione. I risultati dell'analisi spettrofotometrica, eseguita su un numero statisticamente significativo di capsule per ogni lotto[1], hanno permesso di stabilire per il prodotto una validità di 6 mesi.

Esempio 2. *Studio clinico spontaneo nazionale in aperto sull'efficacia dell'α-tocoferolo succinato nel trattamento dell'epatite cronica attiva HBSAg+ in pazienti pediatrici in D.H.*

Durante l'illustrazione del protocollo di studio è stata richiesta alla Farmacia la possibilità di preparare una soluzione ad uso orale di Vitamina E come α-tocoferolo succinato, non esistente in commercio. Anche in questo caso è stato necessario lo studio di fattibilità della preparazione attraverso le seguenti fasi:

- ricerca bibliografica dei dati di letteratura esistenti[2,3];
- ricerca della materia prima rispondente ai requisiti e ai saggi di Farmacopea, anche estera[4];
- scelta del veicolo adatto alla solubilizzazione del principio attivo e definizione della concentrazione più idonea alla somministrazione, alla conservazione, alla stabilità del preparato nel tempo e alla palatabilità, trattandosi di soluzione oleosa;
- prove pratiche di allestimento della soluzione a varie concentrazioni e temperature diverse;
- scelta finale della formulazione da allestire in funzione della stabilità chimico-fisica delle varie prove eseguite e della concentrazione più idonea alla somministrazione al paziente;
- messa a punto del metodo di controllo quali-quantitativo della soluzione quale validazione del metodo di preparazione secondo le NBP.

Alla Farmacia viene inoltrata una richiesta personalizzata per paziente quale magistrale estemporaneo. L'allestimento avviene mediante la preparazione di una soluzione di α-tocoferolo succinato in olio di mais e successiva ripartizione in flaconi. Per questa sperimentazione, trattandosi di farmaco da somministrare a do-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.48 Sun, 13 Jul 2025, 09:16:07

micilio a pazienti pediatrici, è stato predisposto anche un foglio illustrativo da allegare alle confezioni, riportante le modalità di conservazione e di somministrazione del preparato. Il controllo quali-quantitativo, eseguito mediante HPLC per validare il metodo di preparazione, ha permesso di attribuire al preparato una validità di 30 giorni.

Esempio 3. *Protocollo di studio clinico spontaneo in aperto sull'efficacia dell'uso topico del PTA pastiglie (Polimixina B, Tobramicina e Amfotericina B) nel trattamento delle mucositi buccali indotte da farmaci chemioterapici e terapie radianti.*

Questo studio clinico è iniziato nel 1998 come sperimentazione spontanea del reparto di Oncoematologia pediatrica del Policlinico e conseguente richiesta alla Farmacia della disponibilità a preparare PTA pastiglie ad uso buccale. Attualmente tale preparato è entrato nell'uso clinico quotidiano come galenico magistrale in base alla valutazione positiva degli effetti del trattamento. Lo studio di fattibilità della preparazione ha richiesto tre fasi di elaborazione successive:

– ricerca delle materie prime e degli eccipienti più idonei alla preparazione sulla base dei dati di letteratura a disposizione[2,3] e dei requisiti di Farmacopea[1];
– prove pratiche di allestimento della mucillagine necessaria per preparare le pastiglie e relativa correzione del sapore;
– messa a punto del metodo di controllo quali-quantitativo secondo le NBP e controllo dello stato fisico delle pastiglie nel tempo per la definizione della validità del preparato.

L'allestimento avviene mediante la preparazione di una mucillagine contenente i tre principi attivi e gli opportuni eccipienti, la formazione di un maddaleone e la suddivisione di quest'ultimo in pastiglie. Il controllo quali-quantitativo è stato effettuato mediante analisi HPLC dei tre principi attivi come validazione del metodo di preparazione e come metodo di definizione della validità del preparato stabilita in due mesi.

3. Confezionamento di blister di compresse e capsule.

Esempio. *Studio clinico spontaneo randomizzato, multicentrico in doppio cieco di un nuovo trattamento per l'eradicazione dell'Helicobacter pilori.*

Lo sperimentatore ha richiesto alla Farmacia la preparazione di capsule di placebo e il confezionamento di blister con tre diverse combinazioni di farmaco in funzione dei gruppi di randomizzazione dei pazienti. Lo studio di fattibilità della preparazione ha richiesto il disegno e la successiva realizzazione di tipologie di blister diversi a seconda della terapia e della forma delle compresse/capsule da somministrare.

Alla farmacia viene inoltrata una richiesta mensile con l'indicazione dei diversi trattamenti e dei relativi pazienti. L'allestimento avviene in tre fasi:

a. confezionamento dei blister per la terapia giornaliera mattino/sera secondo lo schema dello studio, utilizzando le capsule di placebo allestite dalla Farmacia e quattro tipologie di Farmaci in compresse esistenti in commercio: un inibitore di pompa protonica, due tipologie di antibiotico e un antiprotozoario:
   – *Trattamento A per 10 giorni:* n° 2 cpr Inibitore di pompa protonica, n° 2 cpr Antibiotico1 e n° 2 cpr Antibiotico 2
   – *Trattamento B giorni 1-5:* n° 2 cpr Inibitore di pompa protonica, n° 2 cpr Antibiotico 1 e n° 2 cps Placebo
   – *Trattamento B giorni 6*-10: n° 2 cpr Inibitore di pompa protonica, n° 2 cpr Antibiotico 2 e n° 2 cpr Antiprotozoario (Figura 1);
b. saldatura dei blister mediante termosaldatrice manuale;
c. confezionamento in scatole da n° 5 blister.

Per ogni lotto prodotto viene conservato un blister per ciascuna tipologia come controcampione. La validità delle confezioni viene definita in base alla validità del prodotto che scade prima.

Confezionamento ed etichettatura

Per ogni studio clinico i farmaci allestiti vengono ripartiti in contenitori idonei (flaconi, barattoli, scatole di blister ecc.), personalizzati al paziente mediante l'apposizione di un'etichetta che riporta il titolo dello studio clinico, il codice di randomizzazione e le eventuali iniziali del paziente, la composizione quali-quantitativa del preparato per gli studi in aperto o una sigla identificativa per le sperimentazioni in doppio cieco, il n° di lotto e la data della preparazione, la validità, le indicazioni di somministrazione e conservazione e le eventuali avvertenze.

Consegna al reparto sperimentatore

All'atto della consegna del farmaco, lo sperimentatore firma per ricevuta un modulo di accompagnamento in doppia copia, che riporta il titolo dello studio clinico, la composizione quali-quantitativa del preparato o la sigla identificativa del trattamento, la quantità di farmaco consegnata, il n° di lotto, la data di preparazione e la validità.

Gestione della documentazione

Per ogni studio clinico viene conservato per dieci anni un archivio specifico (Pharmacy file) contenente, in particolare:

– il protocollo e il disegno dello studio;
– l'approvazione del Comitato Etico aziendale;
– la definizione dei farmacisti autorizzati alla preparazione;
– la randomizzazione dei pazienti;
– i relativi report di assegnazione o variazione del dosaggio del farmaco o placebo da somministrare. In alcune sperimentazioni il farmacista deve utilizzare un sistema telefonico automatico IVRS (Interactive Voice Response System) per la conferma delle dosi personalizzate da allestire e per il ricevimento del farmaco stesso;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.48 Sun, 13 Jul 2025, 09:16:07

– i moduli di Richiesta di Inizio e Sospensione della terapia;
– la copia delle etichette delle preparazioni allestite;
– i moduli di consegna al reparto, datati e firmati con doppia firma di consegna e ricevuta;
– la documentazione relativa alla gestione complessiva del farmaco sperimentale, in particolare:

• *Ricevimento e registrazione del farmaco*

Ad ogni invio del farmaco viene effettuato il controllo quali-quantitativo, vengono archiviati i relativi certificati di analisi, viene confermato il ricevimento mediante il sistema IVRS, se previsto, e vengono registrati le quantità ricevute, il n° di lotto e la validità. Il farmaco viene conservato separatamente secondo le indicazioni

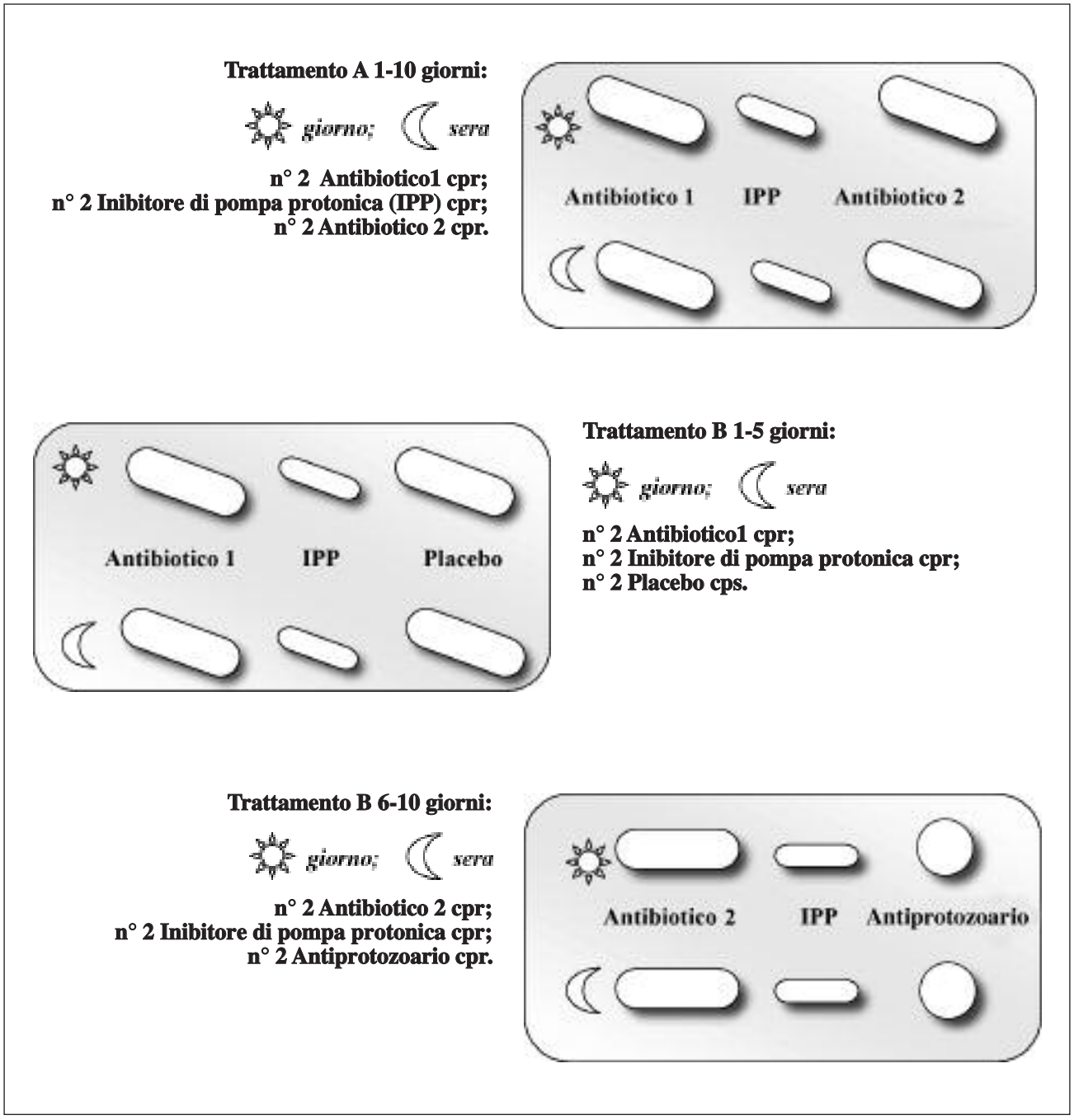

Figura 1. Composizione dei blister allestiti per lo studio di eradicazione dell'*Helicobacter pilori.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.48 Sun, 13 Jul 2025, 09:16:07

degli sponsor e, se prevista la conservazione a temperatura controllata, ne viene richiesta come controllo la registrazione giornaliera su un apposita scheda di rilevazione (Daily Temperature Log).

• *Registrazione della preparazione*

Per ogni lotto officinale o magistrale allestito debbono essere registrati il n° di lotto, la data di preparazione, il lotto delle materie prime e/o delle specialità medicinali utilizzate, la validità del preparato, i dati identificativi del paziente e la firma del preparatore.

• *Registrazione delle specialità medicinali utilizzate per gli allestimenti*

Per ogni allestimento di dosi personalizzate di farmaco fornito dagli sponsor vanno registrati il numero di flaconi o compresse utilizzati e il relativo n° di lotto.

Visite del monitor per gli studi clinici sponsorizzati

Negli studi sponsorizzati sono previste visite periodiche dei "monitor" designati dagli sponsor che provvedono al controllo del corretto svolgimento di tutte le fasi dello studio clinico:

– allestimento delle dosi personalizzate di farmaco;
– conservazione dei residui utilizzati per la preparazione (flaconi per iniettabili vuoti o semivuoti, scatole di compresse);
– registrazioni relative alle preparazioni, alle materie prime e alla randomizzazione dei pazienti contenute nel Pharmacy file;
– archiviazione della documentazione;
– documentazione relativa alla conservazione del farmaco.

Risultati

Dal 2003 a oggi la Farmacia è stata coinvolta in n° 11 studi clinici che hanno richiesto l'allestimento di farmaci sperimentali, di cui n° 6 spontanei e n° 5 sponsorizzati. Due degli studi non hanno arruolato pazienti. I protocolli degli studi prevedono una durata di esposizione dei pazienti arruolati ai vari trattamenti da un minimo di 10 giorni a un massimo di 8 mesi. A tutt'oggi sono stati trattati circa 700 pazienti sul totale previsto di 1850, in particolare sono stati allestiti n° 186 lotti di preparati ad uso iniettabile/infusionale e n° 96 lotti di preparazioni ad uso orale, di cui n° 2212 blister, n° 191.000 capsule, n° 4 flaconi di gocce e n° 28 flaconi di soluzioni ad uso orale; sono, inoltre, state allestite n° 5840 pastiglie di PTA, n° 610 flaconi di PTA collutorio e n° 25 flaconi di Midazolam 2 mg/ml sciroppo come richieste di farmaci sperimentali di uso consolidato attualmente utilizzati nella pratica clinica quotidiana (Tabelle 1 e 2; Figure 2 e 3).

Discussione e conclusioni

L'allestimento di farmaci sperimentali nei Laboratori della Farmacia Ospedaliera rappresenta un settore altamente specializzato della produzione galenica, sempre più mirata a soddisfare le specifiche esigenze terapeutiche dei pazienti. Il coinvolgimento diretto della Farmacia da parte degli Sperimentatori nella produzione di farmaci sperimentali ha registrato negli ultimi anni un notevole incremento e attualmente riveste un'importanza fondamentale nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, in quanto permette lo svolgimento di studi che non sarebbero altrimenti conducibili. L'allestimento secondo le Norme di Buona Preparazione della FUI XI Ed. garantisce la qualità dei prodotti allestiti e assicura la rintracciabilità e il controllo di tutte le fasi del processo produttivo. Nella prospettiva di sviluppo di questa attività, il farmacista preparatore dovrà approfondire i requisiti specifici richiesti per i medicinali sperimentali dalla Direttiva Europea 2003/94/CE, recentemente applicata in Italia con la pubblicazione sulla GU n. 271 del 18/11/2004[5] che stabilisce i principi e le linee-guida delle Buone Prassi di Fabbricazione dei Medicinali per uso umano in fase di sperimentazione. L'interpretazione rigorosa di questa nuova normativa applicata a tutti i medicinali sperimentali, secondo la definizione del DL n. 211 del 24/06/2003[6], richiede anche alla Farmacia Ospedaliera, come all'industria farmaceutica, di adeguarsi alle norme europee di Buona Pratica Clinica (GCP)[7] e di Buona Fabbricazione dei Medicinali per uso umano (Good Manufacturing Practice, GMP).

L'analisi approfondita di queste norme evidenzia come molti requisiti siano già stati ottemperati dalle Farmacie Ospedaliere con l'entrata in vigore dell'ultima revisione delle NBP.

Al contrario, per quanto riguarda le ulteriori specifiche previste dalle GMP correlate alla particolare criticità della produzione dei farmaci sperimentali[8], quali per esempio:

– possedere l'autorizzazione ministeriale come Officina di produzione di farmaci sperimentali;
– individuare la figura di un Direttore Tecnico (Qualified Person) secondo il DL n. 178 del 29/05/1991[9], come responsabile dell'Officina di produzione;
– predisporre e documentare rigide procedure per la prevenzione della contaminazione crociata e la garanzia di decontaminazione di tutte le fasi del processo produttivo, a causa delle continue variazioni dei prodotti e delle dimensioni dei lotti nell'attività di produzione della Farmacia,

si ritiene utile un approfondimento tra i rappresentanti della Farmacia Ospedaliera, dell'Industria Farmaceutica e dell'Università per definire linee-guida specifiche che si adattino alla realtà della produzione galenica nelle farmacie ospedaliere e che contemporaneamente rispettino la normativa europea vigente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.48 Sun, 13 Jul 2025, 09:16:07

Tabella 1. Produzione di farmaci sperimentali dal 1 gennaio 2003 al 28 febbraio 2005.

Reparto sperimentatore	Tipologia di studio	Farmaco	Schema di trattamento	Produzione 2003-2005	N° pazienti trattati
Cardiologia adulti	Sponsorizzato multicentrico multinazionale in doppio cieco	Bosentan cpr	n° 4 blister da 14 cpr di due dosaggi/pz diversi per n° 60 pz per 18 settimane	n° 212 blister etichettati	6
Ematologia	Sponsorizzato multicentrico multinazionale in doppio cieco	Amfotericina B liposomiale fiale	1 dose/die per n° 20 pazienti per max 3 mesi	n° 150 dosi infusionali	10
Med. Interna & Gastroenterologia	Sponsorizzato multicentrico multinazionale in doppio cieco	Anticorpo anti-TNF fiale/placebo fiale	1 fiala ogni 2 settimane per 1 mese, poi ogni 4 settimane fino alla 52° per n° 6 pazienti	n° 36 fiale	2
Ematologia	Spontaneo nazionale in aperto	Talidomide 100 mg cps	2 cps/die per n° 100 pazienti per 8 mesi	n° 121.000 cps	270
Ematologia	Spontaneo nazionale in aperto	Talidomide 100 mg cps	2 cps/die per n° 150 pazienti per 1 mese	n° 28.000 cps	circa 60
Semeiotica Medica/Malattie Infettive	Spontaneo nazionale in aperto	α-tocoferolo succinato soluzione 75 mg/ml	15 mg/kg/die per n° 60 pazienti pediatrici per 1 anno	n° 28 flaconi soluzione uso orale	2
Ematologia	Spontaneo in doppio cieco	- Acido folico 5 mg cps - Acido lipoico 300 mg cps - Placebo cps	2 cps/die per n° 60 pazienti per 3 mesi	n° 12.000 cps n° 12.000 cps n° 12.000 cps	60 50 60
Med. Interna & Gastroenterologia	Spontaneo in doppio cieco	Antistaminico/placebo	n° 1 dose/die per n° 20 pazienti	n° 4 flaconi gocce	20
Med. Interna & Gastroenterologia	Spontaneo nazionale in doppio cieco	Blister da 6 cpr di Inibitore pompa protonica, Antibiotici 1 e 2, Antiprotozoario e Placebo	n° 1 blister per n° 300 pazienti per 10 giorni	n° 2000 blister (Placebo n° 6000 cps)	160

Tabella 2. Produzione di farmaci sperimentali di uso consolidato attualmente utilizzati nella pratica clinica dal 1 gennaio 2003 al 28 febbraio 2005.

Reparto sperimentatore/ utilizzatore	Tipologia di studio	Farmaco	Schema di trattamento	Uso clinico	Produzione 2003-2005
Oncoematologia pediatrica	Spontaneo in aperto	Associazione di Colimicina, Tobramicina e Amfotericina B	n° 1 pastiglia 2-3 volte/die	Decontaminazione cavo orale in corso di chemioterapie e terapie radianti	n° 5840 pastiglie
Oncoematologia pediatrica	Spontaneo in aperto	Associazione di Colimicina, Tobramicina e Amfotericina B	n° 1 somministrazione 2-3 volte/die	Decontaminazione cavo orale in corso di chemioterapie e terapie radianti	n° 610 flaconi collutorio
Rianimazione pediatrica	Spontaneo in aperto	Midazolam	2 mg/kg in dose unica	Premedicazione in anestesia	n° 25 flaconi sciroppo

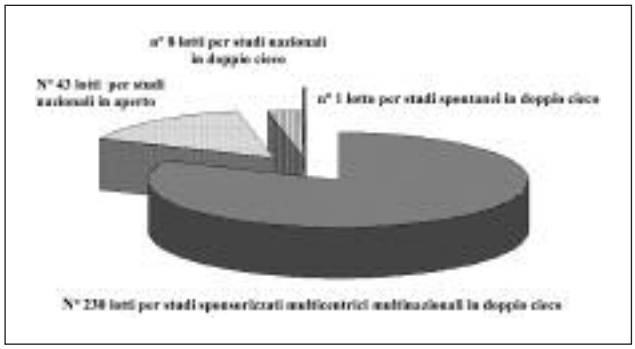

Figura 2. Lotti allestiti per tipologia di studio dal 1 gennaio 2003 al 28 febbraio 2005.

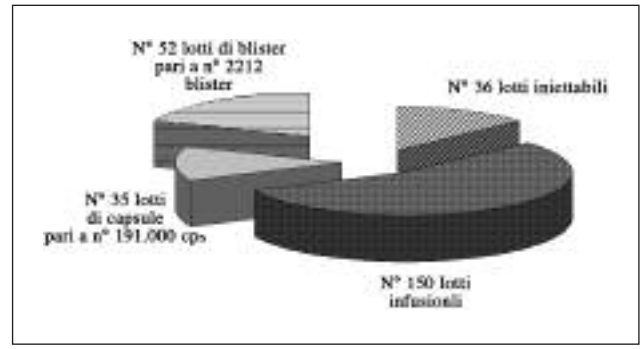

Figura 3. Lotti allestiti per forma farmaceutica dal 1 gennaio 2003 al 28 febbraio 2005.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.48 Sun, 13 Jul 2025, 09:16:07

Bibliografia

1. Farmacopea Ufficiale Italiana XI Ed. Norme di Buona Preparazione dei Medicinali e Monografie delle sostanze per uso farmaceutico.
2. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 32nd Ed.
3. Banca dati MICROMEDEX.
4. United States Pharmacopoeia, 27th Ed.
5. Direttiva Europea 2003/94/CE della Commissione dell'8 ottobre 2003. Principi e linee-guida direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione.
6. DL n. 211 del 24/06/2003. Attuazione della Direttiva 2001/20/CE, relativa all'applicazione della Buona Pratica Clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.
7. GCP DM 15/07/1997. Recepimento delle linee-guida dell'UE di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.
8. ANNEX 13 2003 - Revisione 1.
9. DL n. 178 del 29/05/1991. Recepimento delle direttive della Comunità Economica Europea in materia di specialità medicinali.

Indirizzo dell'Autore:
Dott.ssa Germana Bersani
Unità Operativa di Farmacia
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9
40139 Bologna
e-mail: astancari@aosp.bo.it