Napoli,
16 Settembre 2015

Preparazione e allestimento di antidoti galenici non in commercio nel territorio nazionale

Adriana Pompilio

Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

Presidio Alta Specializzazione G. Salesi

SOS Farmacia Galenica

Intossicazione acuta: sfida per il clinico

1. Necessità di diagnosi immediata

2. Monitoraggio parametri clinici e biochimici

3. Trattamento di emergenza
   - Riduzione di assorbimento del tossico,
   - Aumento dell'eliminazione dall'organismo,
   - Somministrazione di antidoti

Antidoti

Fondamentali e determinanti per:

- Sopravvivenza
- Riduzione della morbidità
- Limitazione del ricorso a terapie complesse e costose

Di Pietro P.,Chiossi M. Tossicologia clinica degli avvelenamenti acuti in età pediatrica. SEE Firenze

Management

- Rimozione di tossine
- Terapia di emergenza
- Terapia continuativa

Problema per il farmacista ospedaliero

Antidoti: problematiche

- *Bassa frequenza ed imprevedibilità*
  Intossicazione acuta: incidenza < 5:10000
  Malattia rara: 1:2000

- *Urgenza*
  A volte non si ha il tempo necessario per far afferire il paziente ad un centro specializzato

- *Scarso accordo su efficacia e indicazione*
  Uso precipitoso, mancanza di esperienza, mancanza di diagnostica mirata

- *Scarsa disponibilità*
  Scarsa dotazione di alcuni e eccesso di altri

Butera R., Zavattaro I.,Manzo L.. Gli antidoti nella pratica clinica:lo scenario italiano
Antidotes in depth 2004 and NBCR Emergencs Clinical and Public Health Issues

Ruolo del farmacista

Traditionally, the pharmacist's role has focused on the supply of medication, including unlicensed or orphan products and chemicals obtained from non-pharmaceutical suppliers.

Pharmacists may also be involved in:

- Creating care plans and emergency protocols
- Routine clinical pharmacy activities
- Liaising with children/carers.

American Society of Health System Pharmacists (ASHP)

Ruolo del farmacista

- Collaborazione al riconoscimento di segnali e sintomi di vari tipi di esposizione a tossici
- Collaborazione alla stesura di protocolli sull'uso appropriato di antidoti e terapie di supporto
- Monitoraggio delle risposte e degli eventi avversi (farmacovigilanza)
- Gestione delle scorte, urgenze, dotazione, reperibilità dei farmaci
- Attività di galenica clinica

Reperimento e approvvigionamenti scenario attuale

- Molti sono reperibili nel mercato nazionale
- Alcuni sono reperibili solo all'estero
- Alcuni sono disponibili solo come materia prima

Reperimento e approvvigionamenti scenario attuale

- Alcuni sono galenici industriali provvisti di AIC
- Alcuni sono galenici privi di AIC allestiti su prescrizione medica
- Alcuni necessitano di allestimento galenico da parte della farmacia ospedaliera

Ruolo del laboratorio galenico

- Allestimento galenico magistrale
- Mancata reperibilità o dotazione insufficiente
- Variazione forma farmaceutica e/o allestimento dosaggi personalizzati

Allestimento galenico magistrale

- *Carbone vegetale attivato cartine* a vari dosaggi caposaldo delle intossicazioni acute in pediatria
- *Ipecacuana sciroppo* disponibile anche commerciale
- *Sodio solfato* cartine catartico
- *Potassio Ioduro*

Allestimento galenico magistrale

Calcium gel 2,5%

- antidoto nelle intossicazioni da fluoruri
- non disponibile in commercio

Formulation	FH formulation[1]	Gel No. 2 [2]	Gel No. 3 [3]	Gel No. 4 [4]	Gel No. 5 [5]
A Calcii gluconas Ph.H.	2.5 g	2.5 g	2.5 g	2.5 g	1.75 g
B Hydroxyethylcellulose	3.0 g	3.0 g			
C Tylosum MH 300			3.0 g		
D Carbopol R940					0.35 g
E Propylene glycol Ph.H.	5.0 g	5.0 g	5.0 g		
F Trometamol					0.38 g
G Chlorhexidine gluconate 20%	2.5 g		2.5 g		
H Aqua purificata Ph.H.	87.0 g	87.0 g	87.0 g		69.25 g
J KY gel ®				97.5 g	

Rotheli Simmen B., Martinelli E., Muhlebach S. Formulation of a stable calcium gluconate gel for topical treatment of hydrofluoridric acid burns EHP September 1996 vol 2 N°4

Foglio di lavorazione

AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA
OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I – G.M.LANCISI – G.SALESI

PRESIDIO OSPEDALIERO DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
OSPEDALE MATERNO INFANTILE G. SALESI
Via F. Corridoni. 11 – 60123 ANCONA

FOGLIO DI LAVORAZIONE DI CALCIUM GEL 2,5%

DENOMINAZIONE DEL PREPARATO GALENICO

OCCORRENTE:	
MATERIE PRIME:	**VETRERIA E DISPOSITIVI MEDICI:**
Calcio gluconato polvere	Agitatore magnetico-riscaldatore
Lidocaina cloridrato	Ancoretta magnetica
Idrossietilcellulosa (Natrosol)	Cilindro graduato
Glicole propilenico	Becker 250 ml
Acqua distillata	Becker da 100 ml
	Tubi di alluminio per pomate

COMPOSIZIONE DELLA FORMULA:		
Calcio gluconato polvere F.U.	**2,5 g**	
Lidocaina cloridrato F.U.	**2 g**	
Idrossietilcellulosa	**5 g**	
Glicole propilenico F.U.	**15,5 g**	
Acqua distillata p.p.i	**75 g**	

FASI DELLA PREPARAZIONE:
1. Solubilizzare il calcio gluconato in una parte dell'acqua (35ml/tubo) a caldo (circa 60°C). Lasciar raffreddare.
2. Mescolare il glicole propilenico con un'aliquota dell'acqua (30 ml /tubo). Disperdervi, sotto agitazione e tramite setaccio, la idrossietilcellulosa
3. Dopo idratazione del polimero, inglobare nella massa gelatinosa il calcio gluconato rimescolando con l'ausilio di una spatola o cucchiaio.
4. In un becker sciogliere nella quota d'acqua residua la lidocaina cloridrato.
5. Unire quest'ultima soluzione alla massa gelatinosa , mescolare fino ad omogeneità del preparato.
6. Il prodotto così ottenuto si presenta come una massa gelatinosa bianca e traslucida.
7. Trasferire il gel così ottenuto nei tubi previamente sanificati ed asciugati.
8. Procedere alla etichettatura.

QUANTITA' TOTALE ALLESTITA:_____

CONTROLLI DA ESEGUIRE:	
	Aspetto del gel
	Correttezza della procedura di allestimento
	Verifica della omogeneità del preparato
	Correttezza dei dati indicati in etichetta

ETICHETTA:

VALIDITA' (durata e stabilità): 30 gg data preparazione

_____

Firma del preparatore: _____ Firma farmacista responsabile _____

Prontuario SIFO con conservanti

Nome Preparazione : CALCIO GLUCONATO 2,5% GEL

Forma farmaceutica	gel
Indicazioni d'uso	Antidoto per ustioni da acido fluoridrico
Tipo di preparazione	officinale
Lotto standard	1000 g
Note eventuali	Note eventuali
Questa preparazione è composta da 6 sostanze:	Calcio Gluconato 10% fiale quantità: ml 250 Lidocaina Cloridrato quantità: g 20 Idrossietilcellulosa quantità: g 30 Propilenglicole quantità: g 50 Nipagina quantità: g 1 Acqua depurata quantità: q.b. a g 1000
Se sì, indicare tipologia e condizioni di sterilizzazione	Se sì, indicare tipologia e condizioni di sterilizzazione
Vetreria di laboratorio standard	Sì
Riscaldamento	Sì
Modus Operandi	Aprire le fiale necessarie di Calcio Gluconato, versarle in un beker e solubilizzare la Lidocaina nella medesima soluzione (soluzione A). Scaldare a parte l'acqua depurata in una bastardella d'acciaio (50-60 gradi) e aggiungervi l'idrossietilcellulosa, sotto agitazione con una frusta (soluzione B). Sciogliere a freddo la Nipagina nel Propilenglicole sino ad ottenere una soluzione limpida (soluzione C). Incorporare la soluzione A nella B continuando ad agitare. In fase di incipiente gelificazione aggiungere la soluzione C. Quando il gel si è raffreddato, portare a peso con acqua, mescolare bene e lasciare a riposo. Confezionare in tubi di alluminio da 100 g.
Confezionamento primario	Tubi di alluminio sigillati
Durata della preparazione	max 6 mesi
Condizioni di conservazione	In tubi chiusi, al riparo dalla luce.
Preparazione storica	Sì
Bibliografia di riferimento	B Räf]thelli-Simmen, E Martinelli, S Mühlebach. Formulation of a stable calcium gluconate gel for topical treatment of hydrofluoric acid burns. EHP 1996 2 (4): 176-180 MARTINDALE (Hydrofluoric Acid)
Strutture richiedenti	Centro Ustion **Autore della preparazione** Nicola Banchieri-Padova

Mancata reperibilità o dotazione insufficiente

- **Alcool a 95° fiale**
  Antidoto nelle intossicazioni da alcoli o glicoli

- **EDTA fiale al 10%**
  Antidoto nelle intossicazioni da piombo, cadmio, zinco.

Variazione forma farmaceutica e/o dosaggi personalizzati

- Necessità di allestire forme farmaceutiche alternative
- Necessità di personalizzare i dosaggi
- Prodotti non disponibili in forma pediatrica

Il caso della pediatria

- Difficile gestione dell'intossicazione accidentale e del ricorso all'antidoto

- N° richieste di consulenza relative a casi pediatrici elevato

Il caso della pediatria

- Indicazioni all'impiego sono analoghe all'adulto, variano le situazioni
- Problemi legati alla somministrazione e ai dosaggi
- Ricorso all' "antidoto" non solo in caso di intosssicazione acuta

Non solo intossicazione acuta

Allestimenti galenici:

- ***Propiltiouracile*** *monodose*
  Nelle intossicazioni da L-tiroxina o da madre in trattamento

- ***Propranololo*** *in soluzione orale 1mg/ml; 2mg/ml; 5mg/ml*:
  In intossicazioni da ormoni tiroidei

Emergenze metaboliche

- Iperammoniemia appare nelle prime ore dalla nascita
- Peggioramento rapido
- Trattamento del neonato con encefalopatia metabolica acuta

Prima infusione	Nelle prime due ore
Glucosio	Arginina cloridrato, 360 mg/kg
	Na benzoato, 250 mg/kg
	Na fenilacetato, 250 mg/kg ev oppure Na fenilbutirrato, 250 mg/kg x os
	Carnitina, 100 mg/kg
[Na^+]	1.4 mMol in Na^+ benzoato 200 mg/mL
	1.1 mMol in Na^+ fenilbutirrato 200 mg/mL

BNF for children 2013-2014 BMJ Group pag 495

Dosaggi personalizzati di galenici

- Malattie metaboliche con presentazione neurologica
- Deficit di PNPO sono stati riportati in letteratura 16 pazienti di otto diverse famiglie

Nome	Gene e cromosoma	Fenotipo clinico	Diagnosi	Terapia
Deficit di piridox(am)ina 5'-fosfato ossidasi	PNPO 17q21.32	Manifestazioni comiziali (miocionie, convulsioni, movimenti oculari abnormi), acidosi lattica, bradicardia, asfissia perinatale, encefalopatia epilettica, ritardo cognitivo e del linguaggio	Ipoglicemia, acidosi, vanil lattato nelle urine; alla rachicentesi riscontro di: aumento di glicina, taurina, istidina, treonina e bassi livelli di arginina; *burst suppression* all'EEG; analisi molecolare per PNPO; valutazione attività enzimatica residua di PNPO su fibroblasti.	Piridossal-5 fosfato (dopo mancata risposta alla terapia con vitamina B6)
Deficit del trasportatore della Dopamina	SLC6A3 5p15.3	Irritabilità e difficoltà di alimentazione in epoca neonatale Ipotonia assiale Parkinsonismo Sintomi ipercinetici (distonie, corea, discinesia)	Lieve aumento di escrezione urinaria di acido omovanillico; alla rachicentesi evidenza di aumento del rapporto acido omovanillico/5-idrossindoloacetico;	Rilassanti muscolari, Agenti dopaminergici, anticolinergici, antiglutamatergici, acido γ-aminobutirrico
Difetto del recettore α dei folati	FOLR1 11q13.3-q		Spettroscopia: riduzione della colina e dell'inositolo	linico
Deficit di diidrofolato reduttasi	DHFR 5q11.2-q13.2	Anemia megaloblastica e/o pancitopenia Epilessia generalizzata tipo assenze atipiche o forme tonico-cloniche Manifestazioni neurologiche Ritardo mentale	Riduzione dei livelli dei folati nel liquido cefalo rachidiano	Acido folinico Idrossicobalamina
Deficit di metilene tetra - idrofolato deidrogenasi	MTHFD 14q24	Anemia megaloblastica Sindrome emolitico-uremica Immunodeficienza	Elevati livelli plasmatici di omocisteina e acido metilmalonico	

Piridossal-5 fosfato (dopo mancata risposta alla terapia con vitamina B6)

Ruiz A, Garcia-Villoria J, Ormazabal A, et al. A new fatal case of pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase (PNPO) deficiency. Mol Genet Metab. 2008;93:216-8.

Cerrone R., et al. Aggiornamento sulle malattie metaboliche ereditarie. Prospettive in pediatria vol.42;168:195-201.

Allestimento di alti dosaggi personalizzati: vitamine

COFACTOR	METABOLIC DISORDER
Thiamine	Maple syrup urine disease
	Hyperlactateamia (pyruvate dehydrogenase disorders)
Biotin	Propionic aciduria
	Multiple carboxylase deficiency
Hydroxocobalamin	Methylmalonic aciduria
Riboflavin	Glutaric aciduria
	Beta-oxidation defects
Carnitine	Branched-chain organic acidaemia
	Dicarboxylic acidaemia
	Primary hyperammonaemia

Conclusioni

- Ottimizzare risorse, forze e denaro
- Distinguere l'urgente dal differibile
- Non trascurare l'attività galenica, mantenendo "vive" alcune competenze (non delegare totalmente alcune attività)
- Rete regionale per le Farmacie Ospedaliere per produzione, fornitura e consegna dei farmaci d'emergenza