

# Good Manufacturing Practice (GMP)

Renato Massimi: Capo Area Ispezioni e Certificazioni Dirigente  
Ufficio Autorizzazioni Officine

UNIVERSITÀ di CATANIA 9 Maggio 2014

Master in Scienze Regolatorie del Farmaco



# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	X				
Consulenza per una società	X				
Consulente strategico per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarità di un brevetto	X				
Interessi indiretti:					
Sperimentatore principale	X				
Sperimentatore	X				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X				

\* Renato Massimi, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. <Per questo intervento non ricevo alcun compenso> oppure  
< Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva >.



# Argomenti che andremo a trattare ...

1. Scenario normativo di riferimento relativo alla produzione di Medicinali
2. Titolo IV capo II del Decreto Legislativo n. 219 del 2006 e s.m.i. *"Linee guida sulle Norme di Buona Fabbricazione"*
3. EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines: Parte I - Basic Requirements for Medicinal Products e Parte II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials
4. Cenni relativi alla produzione di API
5. Cenni relativi alla produzione di medicinali
6. Le deviazioni GMP più ricorrenti riscontrate dagli ispettori

# 1. Scenario normativo di riferimento relativo alla produzione di Medicinali

- DECRETO MINISTERIALE 18 marzo 1996 (G.U. n. 73 del 27/03/1996)  
Modalità per la vigilanza sulle officine di produzione, centri di saggio e di sperimentazione (area farmaci): richiesta a tutte le Società titolari di autorizzazione alla produzione di trasmettere al Ministero della Sanità dati aggiornati sulla propria officina.
- DECRETO MINISTERIALE 16 aprile 1996 (G.U. n. 94 del 22/04/1996)  
Modalità per il rilascio di autorizzazioni alla produzione di materie prime farmacologicamente Attive: *sono fornite indicazioni circa le modalità di presentazione delle istanze di autorizzazione alla produzione e sui requisiti del direttore tecnico.*

- DECRETO MINISTERIALE 10 febbraio 1997 Modalità per la vigilanza sulle officine di produzione di medicinali e relative disposizioni in materia di Autorizzazione.
- DECRETO MINISTERIALE 27 maggio 1999 (G.U. n. 229 del 29/09/1999) Modalità per la vigilanza sulle officine di produzione di materie prime farmacologicamente attive e relative disposizioni in materia di autorizzazioni: *richiesta a tutte le società titolari di officine di produzione di materie prime di trasmettere al Ministero della Sanità l'elenco completo delle Materie prime farmacologicamente attive autorizzate, nonché una proposta di riclassificazione delle stesse per classi e tipologie in base allo schema in allegato allo stesso decreto.*

- DECRETO MINISTERIALE 06 luglio 1999 Approvazione delle linee direttrici in materia di buona pratica di distribuzione dei medicinali per uso umano
- DECRETO LEGISLATIVO n. 211 del 24 giugno 2003 Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico: *vengono fissate le disposizioni riguardanti lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche, inclusa la sperimentazione multicentrica effettuata a livello umano e relativa ai medicinali definiti nell'art. 1 del D. L.vo 178/91. Sono fornite le indicazioni riguardanti la fabbricazione e l'importazione di Medicinali in fase di Sperimentazione.*



- DECRETO LEGISLATIVO n. 219 del 24 aprile 2006 (G.U. n. 142 del 21/06/2006) Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice Comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.
- DECRETO LEGISLATIVO n. 274 del 29 dicembre 2007 (G.U. n. 38 del 14/02/2008) Disposizioni correttive al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, Recante attuazione della Direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente medicinali per uso umano.

- DECRETO LEGISLATIVO n. 200 del 6 novembre 2007 Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.
- DIRETTIVA 2010/84/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

- DIRETTIVA 2011/62/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO dell'8 giugno 2011 che modifica la direttiva 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, al fine di impedire l'ingresso di medicinali falsificati nella catena di fornitura legale.
- DETERMINAZIONE N.72 del 23/01/2013 Recante la revisione della determinazione 29 luglio 2011 Recante individuazione delle modifiche ((non essenziali)) delle officine chimiche e farmaceutiche, ai sensi dell'art. 50, comma 5-bis, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

2. Titolo IV capo II del D. Lgs. n. 219 del 2006  
e s.m.i. *“Linee guida sulle Norme di Buona  
Fabbricazione”*

*Dall’art. 58 all’art. 72*

## Art. 58: Campo d'applicazione

1. Il presente capo fissa i principi e le linee guida relative alle norme di buona fabbricazione dei medicinali per uso umano la cui produzione è soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 50 e dei medicinali sperimentali per uso umano la cui produzione è soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

## Art. 59: Definizioni

1. Ai fini del presente capo valgono le seguenti definizioni:
  - a) medicinale sperimentale: una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i medicinali che hanno già ottenuto un'AIC ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata;

*(Segue ... )*

## Art. 59: Definizioni

- b) assicurazione della qualità farmaceutica: la somma di tutte le precauzioni messe in atto per garantire che i medicinali o i medicinali sperimentali abbiano la qualità richiesta per l'uso cui sono destinati;
  - c) norme di buona fabbricazione: le regole tecniche relative all'assicurazione della qualità che garantiscono che i medicinali sono prodotti e controllati secondo norme di qualità adeguate all'uso cui sono destinati;
  - d) mascheramento: oscuramento intenzionale dell'identità di un medicinale sperimentale secondo le istruzioni del promotore della sperimentazione, così come definito al comma 1, lettera e), dell'articolo 2 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;
  - e) smascheramento: rivelazione dell'identità di un medicinale mascherato.
2. Nel presente capo con il termine medicinale senza ulteriori specificazioni si intende il medicinale diverso dal medicinale sperimentale, come definito al comma 1, lettera a).



## Art. 60: Linee guida europee

1. Per interpretare i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione, i produttori e gli importatori di medicinali e sostanze attive e le autorità competenti tengono conto delle linee guida dettagliate di cui all'articolo 47 della direttiva 2001/83/CE.
2. I produttori e le autorità competenti per effettuare la valutazione formale del rischio, in base alla quale accertare quali siano le norme di buona fabbricazione appropriate per gli eccipienti di cui all'articolo 51, comma 1, lettera e) "obblighi del produttore adeguamento alle norme di buona fabbricazione", tengono conto delle linee guida dettagliate di cui all'articolo 47 della direttiva 2001/83/CE.

## Art. 61: Conformità alle norme di buona fabbricazione

1. Il produttore fa sì che le operazioni di produzione sono conformi alle norme di buona fabbricazione e all'autorizzazione alla produzione. Questa disposizione si applica anche ai medicinali destinati esclusivamente all'esportazione.
2. Per i medicinali e i medicinali sperimentali importati da Paesi terzi, l'importatore ne garantisce la rispondenza a norme di produzione almeno equivalenti a quelle in vigore nella Comunità. L'importatore di medicinali garantisce inoltre che tali medicinali sono prodotti da fabbricanti debitamente autorizzati allo scopo. L'importatore di medicinali sperimentali garantisce che tali medicinali sono prodotti da fabbricanti notificati alle autorità competenti e da queste abilitati allo scopo.



## Art. 62: Conformità all'autorizzazione all'immissione in commercio

1. Il produttore si accerta che tutte le operazioni di produzione dei medicinali soggetti a un'AIC sono eseguite in conformità alle informazioni fornite nella relativa domanda di autorizzazione approvata dall'AIFA. Per i medicinali sperimentali, il produttore si accerta che tutte le operazioni di produzione rispondono alle informazioni fornite dal promotore della sperimentazione ai sensi dell'articolo 9, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e accettate dalle competenti autorità.
2. Il produttore riesamina a intervalli regolari i propri metodi di produzione alla luce del progresso tecnico e scientifico e dello sviluppo dei medicinali sperimentali. Quando è necessaria una modifica del fascicolo di AIC o della domanda di cui all'articolo 9, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, la richiesta di modifica è presentata all'AIFA.



## Art. 63: Sistema di garanzia della qualità

1. Il produttore istituisce e mette in opera un efficace sistema di garanzia della qualità farmaceutica, che implica l'attiva partecipazione del personale direttivo e degli addetti a tutte le diverse attività di produzione, documentazione e controllo.



## Art. 64: Personale

1. In ogni sito produttivo il produttore dispone di sufficiente personale dotato di competenza e qualifiche idonee per realizzare l'obiettivo di garantire la qualità farmaceutica.
2. I compiti del personale direttivo e di controllo, compresa la persona qualificata responsabile dell'applicazione e della messa in opera delle norme di buona fabbricazione, sono specificati in appositi mansionari. I livelli di responsabilità sono definiti in un organigramma. Organigrammi e mansionari sono approvati ai sensi delle procedure interne del produttore.

*(segue ...)*

## Art. 64: Personale

3. Al personale di cui al comma 2 sono conferiti i poteri necessari per il corretto esercizio delle sue funzioni.
4. Il personale riceve una formazione iniziale e permanente, di cui è verificata l'efficacia, vertente in particolare sulla teoria e la pratica dell'assicurazione della qualità e delle norme di buona fabbricazione ed eventualmente su specifici requisiti della produzione dei medicinali sperimentali.
5. Sono organizzati e seguiti corsi di igiene adeguati alle attività da svolgere. Essi riguardano soprattutto la salute, l'igiene e l'abbigliamento del personale.



## Art. 65: Stabilimenti e impianti

1. Nel rispetto, comunque, delle norme vigenti in materia urbanistica, ambientale, di sicurezza e sanitaria, l'ubicazione, la progettazione, la costruzione, l'ampliamento, la ristrutturazione e la manutenzione degli stabilimenti e degli impianti di produzione sono adeguati alle attività che vi dovranno essere svolte.

*( segue ... )*



## Art. 65: Stabilimenti e impianti

2. Gli stabilimenti e gli impianti di produzione sono organizzati, progettati e fatti funzionare in modo da minimizzare i rischi di errore e da permettere pulizia e manutenzione efficaci onde evitare contaminazioni, contaminazioni crociate e, in genere, effetti deleteri sulla qualità del prodotto.
3. Gli stabilimenti e gli impianti da usare in fasi del processo produttivo decisive per la qualità dei prodotti sono sottoposti a qualifica e convalida, così come disciplinate nella pubblicazione richiamata nell'articolo 60.

## Art. 66: Documentazione



1. Il produttore istituisce e aggiorna un sistema di documentazione basato su specifiche, formule di produzione, istruzioni di lavorazione e di imballaggio, procedure e registrazioni per ogni operazione produttiva eseguita. La documentazione è chiara, veritiera, aggiornata. Il produttore tiene a disposizione procedure prestabilite e condizioni della produzione generale e i documenti specifici alla produzione di ciascun lotto. Tale insieme di documenti permette di ricostruire l'iter di produzione di ogni lotto e le modifiche introdotte durante lo sviluppo di un medicinale sperimentale. La documentazione sui lotti di un medicinale è conservata per almeno un anno dalla data di scadenza dei lotti cui si riferisce o per almeno cinque anni dal rilascio degli attestati di cui all'articolo 52, comma 8, lettera c), se questo termine è più lungo. Per i medicinali sperimentali, la documentazione dei lotti è conservata per almeno cinque anni dal completamento o dalla sospensione formale dell'ultima sperimentazione clinica in cui il lotto è stato usato. Il promotore della sperimentazione o, se è diverso, il titolare dell'AIC è responsabile della conservazione dei documenti necessari a tale autorizzazione ai sensi dell'allegato I del presente decreto se necessari a un'autorizzazione successiva.

*(Segue... )*

## Art. 66: Documentazione

2. Se, in luogo di documenti scritti, si utilizzano sistemi di documentazione fotografica, di elaborazione elettronica o d'altro tipo, il produttore convalida preventivamente i sistemi, provando che i dati verranno adeguatamente memorizzati per il periodo previsto. I dati memorizzati da tali sistemi sono resi disponibili in forma semplice e leggibile e forniti alle autorità competenti su loro richiesta. I dati memorizzati in forma elettronica sono protetti contro perdite o danneggiamenti, per esempio mediante metodi quali la duplicazione o la produzione di copie di riserva trasferite su altri sistemi di stoccaggio; è, inoltre, conservata traccia delle modifiche apportate ai dati.



## Art. 68: Controllo di qualità

1. Il produttore istituisce e mantiene un sistema di controllo della qualità posto sotto la responsabilità di una persona adeguatamente qualificata e indipendente dalla produzione. Tale persona dispone o può accedere a uno o più laboratori di controllo della qualità dotati di personale adeguato e di strumenti idonei ad analizzare e testare le materie prime, i materiali da imballaggio e i prodotti intermedi e finali.
2. Per i medicinali, compresi quelli importati da Paesi terzi, può essere fatto ricorso a laboratori esterni, ai sensi dell'articolo successivo e del secondo periodo del comma 2 dell'articolo 30.



*( Segue ... )*

## Art. 68: Controllo di qualità

3. Per i medicinali sperimentali, il promotore della sperimentazione fa sì che il laboratorio esterno sia conforme ai requisiti descritti nella domanda di autorizzazione della sperimentazione, di cui all'articolo 9, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Quando i prodotti sono importati da paesi terzi, le analisi non sono obbligatorie, ferma restando la responsabilità dell'importatore di verificare che essi siano prodotti e controllati secondo standard almeno equivalenti a quelli previsti dalle normative comunitarie.
4. Durante il controllo finale del prodotto finito, prima della distribuzione o dell'immissione in commercio o dell'utilizzazione per sperimentazione clinica, il sistema di controllo della qualità tiene conto, oltre che dei risultati delle analisi, anche di informazioni essenziali come le condizioni di produzione, i controlli nel corso del processo, l'esame dei documenti di produzione, la conformità del prodotto alle specifiche e dell'imballaggio definitivo.



## Art. 68: Controllo di qualità

5. I campioni di ogni lotto di medicinale finito sono conservati per almeno un anno dalla data di scadenza. Per i medicinali sperimentali, campioni sufficienti di ogni lotto di prodotto sfuso e delle principali componenti d'imballaggio usate per ogni lotto di prodotto finito sono conservati, per almeno due anni dal completamento o dalla sospensione formale dell'ultima sperimentazione clinica in cui il lotto è stato usato, qualunque sia il periodo più lungo. I campioni delle materie prime usate nel processo di produzione, esclusi solventi, gas o acqua, sono conservati per almeno due anni dal rilascio del lotto del medicinale. Tale periodo può essere abbreviato se il periodo di stabilità della materia prima, indicato nella specifica che la riguarda, è più breve. Tutti i campioni sono tenuti a disposizione delle autorità competenti. Con l'approvazione dell'AIFA possono essere definite altre condizioni di campionamento e di conservazione delle materie prime e di taluni medicinali quando sono prodotti singolarmente o in piccola quantità, o il loro immagazzinamento solleva particolari problemi.



## Art. 69 Appalto di operazioni

1. Ogni operazione di produzione o operazione collegata, affidata contrattualmente a terzi, forma oggetto di un contratto scritto.
2. Il contratto definisce chiaramente le responsabilità delle parti e in particolare l'obbligo dell'appaltatore di rispettare le norme di buona fabbricazione e il modo in cui la persona qualificata, responsabile della certificazione di ciascun lotto, deve esercitare le proprie funzioni.

*( segue ... )*



## Art. 69 Appalto di operazioni

3. L'appaltatore non può subappaltare alcun lavoro affidatogli senza una autorizzazione scritta del committente.
4. L'appaltatore rispetta i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione e si sottopone alle ispezioni effettuate dalle autorità competenti di cui all'articolo 53, comma 1, lettera a), e all'articolo 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

## Art. 70. Reclami, ritiri del medicinale e smascheramento d'emergenza

1. Per i medicinali, il produttore mette in opera un sistema che registra ed esamina i reclami e un sistema efficace di ritiro rapido, in qualunque momento, dei medicinali già nella rete di distribuzione. Egli registra ed esamina ogni reclamo relativo a difetti e informa l'AIFA di tutti i difetti che possono dar luogo a ritiri dal mercato, ad anormali limitazioni delle forniture e, nei limiti del possibile, indica i Paesi di destinazione. I ritiri dal mercato sono effettuati in conformità alle disposizioni di cui all'articolo 34, comma 7.

*( segue ... )*

## Art. 70. Reclami, ritiri del medicinale e smascheramento d'emergenza

2. Per i medicinali sperimentali, il produttore istituisce, insieme al promotore della sperimentazione, un sistema che registra ed esamina i reclami e un sistema efficace di ritiro rapido, in qualunque momento, dei medicinali sperimentali già distribuiti. Egli registra ed esamina ogni reclamo riguardante difetti e informa l'AIFA di tutti i difetti che possono dar luogo a ritiri o ad anormali limitazioni delle forniture. Per i medicinali sperimentali sono indicati tutti i centri di sperimentazione e, nei limiti del possibile, anche i Paesi di destinazione. In caso di medicinale sperimentale di cui sia stata rilasciata l'AIC, il produttore di tale medicinale, insieme al promotore della sperimentazione, informa il titolare dell'AIC di ogni possibile difetto del medicinale autorizzato.
3. Se necessario ad accelerare un ritiro di cui al comma 2, il promotore della sperimentazione predispone una procedura per lo smascheramento urgente di medicinali mascherati. La procedura garantisce che l'identità del medicinale mascherato sia rivelata solo nella misura del necessario.

## Art. 71: Autoispezione



1. In seno al sistema di assicurazione della qualità, il produttore effettua ripetute autoispezioni per controllare l'applicazione e il rispetto delle norme di buona fabbricazione e proporre i necessari correttivi. Le autoispezioni sono registrate come pure tutti i successivi correttivi.

## Art. 72. Etichettatura

1. L'etichettatura di un medicinale sperimentale deve garantire la tutela del soggetto e la tracciabilità, deve consentire l'identificazione del medicinale e dello studio clinico e permettere l'uso adeguato del medicinale sperimentale.

# 3) EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines



# EUDRALEX - Volume 4

## Good Manufacturing Practice (GMP)

The GMP guide will be regularly revised in order to reflect continual improvement of best practices in the field of Quality.

Revisions will be made publicly available on the website of the European Commission:

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

The Guide is presented in three parts and supplemented by a series of annexes

- Part I covers GMP principles for the manufacture of medicinal products
- Part II covers GMP for active substances used as starting materials
- Part III contains GMP related documents, which clarify regulatory expectations

# GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP)

## Parte I – Basic requirements for Medicinal Products

- Capitolo 1: Gestione aziendale della qualità
- Capitolo 2: Personale
- Capitolo 3: Locali ed apparecchiature
- Capitolo 4: Documentazione
- Capitolo 5: Produzione
- Capitolo 6: Controllo della qualità
- Capitolo 7: Fabbricazione ed analisi affidate a terzi
- Capitolo 8: Reclami e ritiro del prodotto
- Capitolo 9: Autoispezione



# GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP)

## Annexes

- Allegato 1: Fabbricazione di medicinali sterili
- Allegato 2: Fabbricazione di sostanze attive biologiche e di medicinali biologici per uso umano
- Allegato 3: Fabbricazione dei radiofarmaci
- Allegato 4: Fabbricazione di medicinali veterinari oltre a prodotti medicinali veterinari ad azione immunologica
- Allegato 5: Fabbricazione di medicinali veterinari ad azione immunologica
- Allegato 6: Fabbricazione dei gas medicinali
- Allegato 7: Produzione di medicinali a base di erbe
- Allegato 8: Campionamento delle materie prime e dei materiali di confezionamento
- Allegato 9: Fabbricazione di liquidi, creme e unguenti
- Allegato 10: Fabbricazione di preparati per aerosol dosati pressurizzati per inalazione

*( segue ... )*

# GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP) Annexes

- Allegato 11: Sistemi computerizzati
- Allegato 12: Impiego delle radiazioni ionizzanti nella fabbricazione dei medicinali
- Allegato 13: Fabbricazione delle specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione
- Allegato 14: Fabbricazione di medicinali derivati da sangue umano o plasma umano
- Allegato 15: Qualifica e convalida
- Allegato 16: Certificazione da parte di una persona qualificata e rilascio dei lotti
- Allegato 17: Rilascio parametrico
- ~~● Allegato 18: Fabbricazione di API~~
- Allegato 19: Reference and retention samples (Controcampioni)

# Gestione aziendale della qualità

- Investe tutti gli aspetti che influenzano la qualità di un prodotto;
- Devono essere definiti tutti i processi di produzione (soddisfare standard e specifiche) - riesame sistematico;
- Fasi critiche devono essere convalidate;
- Istruzioni e POS chiare e sempre disponibili;
- Training;
- Redazione documenti in corso di produzione (anche doppio controllo)
- La documentazione deve consentire di risalire alla storia di un dato lotto
- Sistema di ritiro dei lotti in caso di emergenza
- Esame dei reclami;
- Autoispezioni.
- (Personale, locali, attrezzature, materiali, etichettature,)



# GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP)

## Parte II – Basic requirements for Active Substances used as Starting Materials (ex Annex 18)

Il documento originale era stato approvato all'origine dalle autorità regolatorie e dalle associazioni Industriali di USA, UE e Giappone come guida: ICH Q7A: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients; con una base di consenso che non si riesce ancora ad ottenere ad esempio per le GMP applicate ai medicinali.



# GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP)

## Parte II – Basic requirements for Active Substances used as Starting Materials (ex Annex 18)

### Tale of contents

1. Introduction
2. Quality Management
3. Personnel
4. Buildings and Facilities
5. Process Equipment
6. Documentation and Records
7. Materials Management
8. Production and In-Process Controls
9. Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates
10. Storage and Distribution
11. Laboratory Controls

# GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP)

## Parte II – Basic requirements for Active Substances used as Starting Materials (ex Annex 18)

### Table of contents

12. Validation

13. Change Control

14. Rejection and Reuse of Materials

15. Complaiants and Recalls

16. Contract Manufacturers (including Laboratories)

17. Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers and Relabellers

18. Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell  
Culture/Fermentation

19. APIs for Use in Clinical Trials

20. Glossary



# GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP)

## Parte III – GMP related documents

- Site Master File
- Q9 Quality Risk Management
- Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System
- MRA Batch Certificate
- Template for the “*written confirmation*” for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use

## ALLEGATO 1 del comunicato: Modello di Autorizzazione

<b>1 - Attività di Produzione - Principi Attivi</b>	
<b>NOME API</b>	
<b>A</b>	<b>Produzione di sostanza attiva per sintesi chimica</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Produzione di intermedi della sostanza attiva</li> <li>2. Produzione di sostanza attiva grezza</li> <li>3. Salificazione/Purificazione: <i>specificare (testo libero. Es. cristallizzazione)</i></li> <li>4. Altro: <i>specificare (testo libero)</i></li> </ol>
<b>B</b>	<b>Estrazione di sostanza attiva da fonti naturali</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estrazione di sostanza da fonte vegetale</li> <li>2. Estrazione di sostanza da fonte animale</li> <li>3. Estrazione di sostanza da fonte umana</li> <li>4. Estrazione di sostanza da fonte minerale</li> <li>5. Trasformazione di sostanza estratta: <i>specificare fonte (testo libero. Es. Pianta)</i></li> <li>6. Purificazione di sostanza estratta: <i>specificare fonte (testo libero. Es. Pianta)</i></li> <li>7. Altro: <i>specificare (testo libero)</i></li> </ol>
<b>C</b>	<b>Produzione di sostanza attiva utilizzando processi biologici</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fermentazione</li> <li>2. Coltura cellulare: <i>specificare tipo di cellula (testo libero. Es. batterica)</i></li> <li>3. Isolamento/Purificazione</li> <li>4. Trasformazione</li> <li>5. Altro: <i>specificare (testo libero)</i></li> </ol>
<b>D</b>	<b>Produzione di sostanza attiva sterile</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Preparata in asepsi</li> <li>2. Sterilizzata terminalmente</li> </ol>
<b>E</b>	<b>Fasi generali di finissaggio</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fasi di processo di tipo fisico: <i>specificare (testo libero. Es. Essiccamento, liofilizzazione, macinazione / micronizzazione, setacciatura)</i></li> <li>2. Confezionamento primario (inserimento/sigillatura della sostanza attiva in materiali di confezionamento a diretto contatto con la sostanza attiva)</li> <li>3. Confezionamento secondario (inserimento del confezionamento primario sigillato all'interno di un materiale di confezionamento esterno o di un contenitore. E' inclusa anche l'attività di applicazione di etichette da usare per l'identificazione e/o la tracciabilità (numero di lotto) della sostanza attiva)</li> <li>4. Altro (per operazioni non descritte precedentemente): <i>specificare (testo libero)</i></li> </ol>

<b>F</b>	<b>Controlli di qualità</b>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Controlli chimico / fisici</li> <li>2. Controlli microbiologici (escluso il test di sterilità )</li> <li>3. Controlli microbiologici (incluso il test di sterilità )</li> <li>4. Controlli biologici</li> </ol>

<b>2 - Attività di Importazione</b>	
<i>Elenco di tutte le sostanze attive importate e relativi dettagli del produttore (nome e indirizzo dell'officina di produzione extra-UE)</i>	
<b>A</b>	<b>Importazione</b>
<b>NOME API</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nome produttore extra-UE</li> <li>• Indirizzo officina</li> <li>• Paese</li> </ul>

**Eventuali Restrizioni e/o Chiarimenti :**  
*Vedere "Istruzioni per la compilazione dell'Allegato 1"*

## 4) Cenni relativi alla produzione di API

Gli API possono essere ottenuti per:

1. Sintesi chimica;
2. Estrazione da organi animali;
3. Estrazione da piante;
4. Biotecnologie (fermentazione/colture cellulari)
5. Fermentazioni classiche

(Sono esclusi: i vaccini; Le cellule intere; sangue, plasma ed i derivati; i prodotti di terapia genica)

Circa l'80% delle ditte autorizzate produce principi attivi per sintesi chimica



# Step fondamentali della Produzione per sintesi chimica

1. Definizione dell'API Starting Material;
2. Introduzione nel Processo;
3. Reazione chimica;
4. Separazione
5. Purificazione
6. ...(possibili repliche delle fasi 3, 4 e 5)
7. ...(Reprocessing ...Reworking)
8. ....Recupero solventi
9. Centrifugazione o Filtrazione (inizio ambiente farmaceutico)
- 10.Essidamento
- 11.Granulazione
- 12.Miscelazione
- 13.Confezionamento



# Estrazione di principi attivi da organi, fluidi o tessuti animali



# API derivati da organi animali

Processi di questo tipo sono quelli in cui si prepara l'estratto di organi e tessuti di origine animale.

## Punti critici:

- La raccolta di organi deve essere ottenuta in modo controllato. Gli animali devono essere in buona salute, e cresciuti in condizioni tali da non determinare infezioni.
- L' "origine" delle materie prime. Considerando ciò, si deve tenere in considerazione il problema TSE sul quale sono state pubblicate una serie di norme e regole (cfr. monografie della Farmacopea Europea sul rischio TSE).

- La criticità correlata col rischio di materiali di origine animale è alto. Infatti le “Note for Guidance” CPMP/EMEA/410/01 rev. 3 indicano ai produttori farmaceutici di scegliere materiali che non siano di origine bovina.
- Gli step produttivi che possono inattivare o rimuovere gli agenti virali devono essere scelti e validati in accordo alle “Note for guidance on virus validation studies” (CPMP/BWP/268/95 )+ (aggiornamenti).
- Nonostante vi sia una grande attenzione verso la scelta delle materie di partenza come precauzione per evitare la contaminazione, è necessario che il processo industriale sia capace di rimuovere potenziali microrganismi contaminanti.

- In questi casi la **convalida** della **inattivazione virale** deve essere realizzata sia in laboratorio, che su scala industriale. Ciò allo scopo di verificare il processo ed i parametri scelti come inattivanti. Gli studi fatti sulla rimozione virale non possono essere realizzati sull'impianto, ma devono essere realizzati in un laboratorio specializzato con uno staff di esperti.
- In ogni caso, è necessario avere una preventiva autorizzazione del processo di produzione dalle autorità regolatorie con l'approvazione del dossier di registrazione.

# API derivati per estrazione da PIANTE



# API derivanti da PIANTE (I)

- In questi casi l'origine della pianta medicinale è importante.
- ("Il riconoscimento")
- La qualità consistente dei prodotti medicinali può essere assicurata solo se la qualità delle piante o parti di esse sono definite in modo rigoroso e dettagliato.
- Per definire le specifiche potrebbe essere utile riferirsi alla *"WHO-GMP supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products"* . (Linea Guida EMA prevede anche una certificazione di buona prassi di coltivazione)

## API derivanti da PIANTE (II)

- Particolare attenzione deve essere posta alle condizioni di stoccaggio: alla luce, agli insetti, ai roditori.
- Durante le operazioni di taglio e “sminuzzamento” può essere problematico il surriscaldamento del prodotto.
- Le operazioni di estrazione (macerazione, ecc.), possono essere influenzate in un modo critico: le dimensioni delle parti delle piante, il solvente, la percentuale di alcol, la temperatura, il tempo.
- In questi casi può essere critico anche il tipo di estrazione.

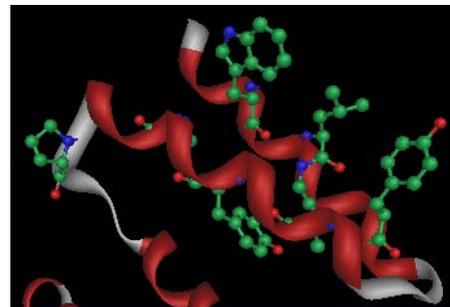


## API derivanti da PIANTE (III)

- Estrazioni forzate possono essere realizzate con l'uso di pompe che migliorano la penetrazione ed il flusso di solvente nelle parti di piante.
- L'utilizzo di ultrasuoni viene anche utilizzato, questi determinano una violenta penetrazione del solvente nelle matrici vegetali (critiche sono le frequenze e l'intensità degli ultrasuoni)
- Altre operazioni sono la "pressatura" la centrifugazione e la concentrazione dei fluidi estratti.

# Altre vie di produzione di API:

- biotecnologie
- Fermentazioni (classiche)



- Fermentazione classica: processo che consente di ottenere (utilizzando microrganismi presenti in natura, o modificati con metodi convenzionali), prodotti con basso peso molecolare (antibiotici, amminoacidi, vitamine e carboidrati).
- Processi Biotecnologici: permettono di ottenere API, mediante l'utilizzo di cellule o organismi che sono stati modificati mediante tecniche di DNA ricombinante/ibridomi/altre tecnologie.

*Gli API prodotti mediante processi biotecnologici sono ad alto peso molecolare (proteine e polipeptidi), oltre che (antibiotici, vitamine, carboidrati, amminoacidi).*



- La produzione di API da colture cellulari/fermentazioni implica processi come la coltivazione di cellule, la crescita, la raccolta, l'isolamento, la purificazione di materiali da organismi viventi.
- Possono esserci step di processo addizionali, come modificazioni chimiche o fisiche, che sono parte del processo.
- È particolarmente importante in questi casi, **l'operazione di recupero dalla massa di fermentazione.**
- Generalmente il prodotto è significativamente diluito, per cui le successive operazioni sono l'eliminazione del particolato, la concentrazione e le successive fasi di purificazione

- I “Raw Materials” usati possono facilitare la crescita di contaminanti.
- In relazione alle “Source”, ai metodi di preparazione e all’uso che si vuol fare degli API o degli intermedi, sarà necessario il controllo della contaminazione microbiologica (bioburden, contaminazione virale, endotossine). In generale esistono differenti livelli di controllo tra la classica fermentazione e i processi biotecnologici.
- Rispetto a tali problematiche è necessario garantire l’iniziale sterilizzazione della materia prima, e di tutti gli strumenti usati. Potrebbe essere necessario utilizzare ambienti in condizioni controllate o sistemi chiusi di produzione.

- Il punto di partenza è il recupero della coltura di partenza dalla (WCB), il successivo inoculo, l'espansione, il controllo di parametri critici durante la fermentazione, la crescita e la purificazione (potrebbe essere necessaria la rimozione virale/inattivazione).



# Quali sono i possibili eventi negativi che possono accadere?

- Gli eventi negativi che possono accadere possono dipendere dalla complessità della produzione, dal tipo di impianto, dalla tipologia e quantità del prodotto o degli intermedi, dai livelli di controllo, dal tipo di produzione.
- Tali eventi possono modificare il lotto di produzione, alterandolo qualitativamente o quantitativamente, dando luogo a lotti che possono essere parzialmente o totalmente utilizzabili, oppure alterando il profilo accettabile rispetto alle specifiche approvate, o che possono portare ad una parziale perdita di prodotto.



- In questi casi il ruolo dell'ispettore è quello di valutare come sono stati registrati tali API, se le analisi e le investigazioni sono accurate, se le fasi di separazione o purificazione sono state eseguite con metodi standard, se la ditta ha valutato i test di stabilità prima dell'approvazione del prodotto finale.
- Ad esempio, se le condizioni di fermentazione non sono quelle previste, può cambiare la resa, il profilo delle impurezze, ecc.

# Le principali cause degli “eventi negativi” nelle fermentazioni sono:

- La contaminazione dei microrganismi produttori;
- Contaminazione delle materie prime;
- La contaminazione per inadeguata sterilizzazione di strumenti e dell'aria;
- Contaminazione dovuta ad inadeguate procedure;
- Contaminazione per cattiva manutenzione di strumenti;
- Contaminazione da fagi;
- Eventi accidentali (interruzione di aria immessa, agitazione..);
- Errori nella formulazione della miscela colturale;
- Inoculo inadeguato

## 5) Cenni relativi alla produzione di medicinali:

- Produzione di medicinali sterili (Annex 1 – EU GMP)
- Produzione di ATMP
- Produzione di Gas medicinali

# Produzione di medicinali sterili

*<< The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimize risks of microbiological contamination, and of particulate and pyrogen contamination. Much depends on the skill, training and attitudes of the personnel involved >> (Annex 1 – principle)*

La produzione di un medicinale sterile viene condotta con due tipologie di processo fondamentali:

- Sterilizzazione nel contenitore finale
- Utilizzo di tecniche asettiche

Se possibile il farmaco deve essere sterilizzato nella fase terminale del processo di produzione, nel suo contenitore primario sigillato (molto spesso per via termica).

Nei casi in cui la sterilizzazione terminale non sia auspicabile per le caratteristiche del prodotto tutte le fasi di lavorazione del prodotto devono essere condotte in condizioni asettiche: dallo step definitivo di sterilizzazione (filtrazione sterilizzante) alla chiusura del contenitore primario.

*<<The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency>>*

*<<Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled>>*

Il livello di pulizia richiesto per la produzione di un farmaco sterile, dipende dalla criticità delle operazioni di produzione e a sua volta dalle caratteristiche del prodotto.

## ASPETTI FONDAMENTALI

AMBIENTI A CONTAMINAZIONE CONTROLLATA  
CLEAN ROOMS

MEDIA FILL

CONTROLLO

PARTICELLARE

MICROBIOLOGICO



Un ambiente a contaminazione controllata (camera bianca, clean room) è definito come un ambiente in cui sia garantito che l'area, con cui il prodotto viene o può venire a contatto, abbia un contenuto di agenti inquinanti (microrganismi o particelle inerti) inferiore ad un determinato numero per unità di volume.

Tale risultato può essere ottenuto attraverso l'applicazione di sistemi progettuali, realizzativi e gestionali adeguati.



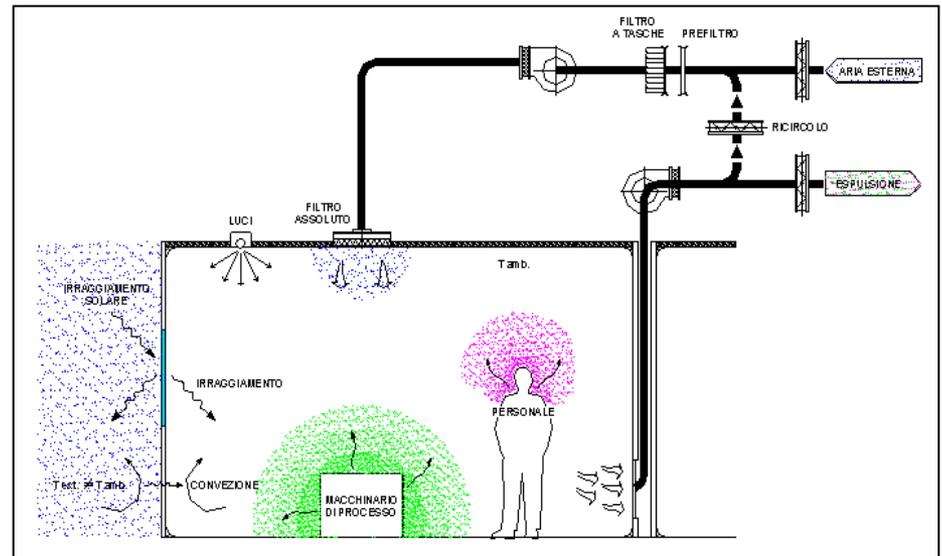
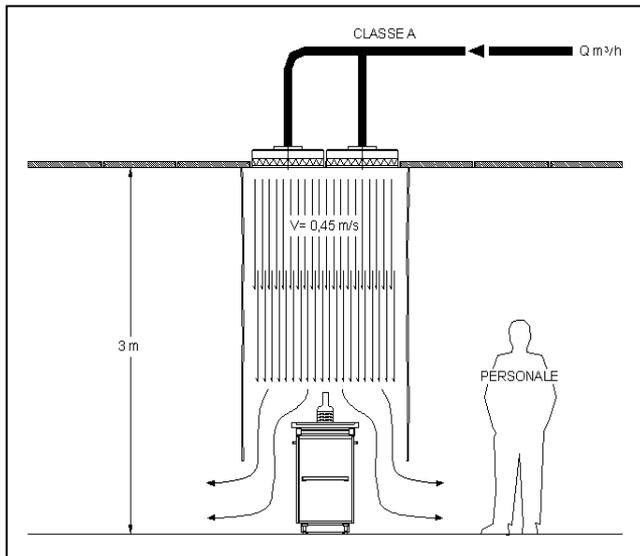
## Progettazione e realizzazione corretta degli ambienti a contaminazione controllata:

- ✓ Studio di un lay-out che consenta il corretto flusso di personale e materiali, e la separazione dei locali a diverso grado di pulizia, con la creazione di sistemi "air-lock" nelle vie di comunicazione
- ✓ Progettazione e realizzazione di un adeguato impianto di aria condizionata, (HVAC= *Heating, Ventilating and Air Conditioning*) che assicuri adeguate condizioni microbiologiche e adeguate caratteristiche ambientali per il controllo del livello di contaminazione
- ✓ Adozione di opportuni accorgimenti architettonici e costruttivi:
  - Superfici esposte lisce e prive di asperità
  - "sgusci"
  - Infissi complanari alle pareti accessori ed accorgimenti adeguati
  - Facilità di pulizia



Le caratteristiche ambientali richieste sono assicurate da:

- ✓ Pressioni differenziali
- ✓ Filtrazione assoluta
- ✓ Flusso di aria adeguato (flusso unidirezionale, o laminare, per aree critiche / flusso non unidirezionale, o convenzionale o turbolento)

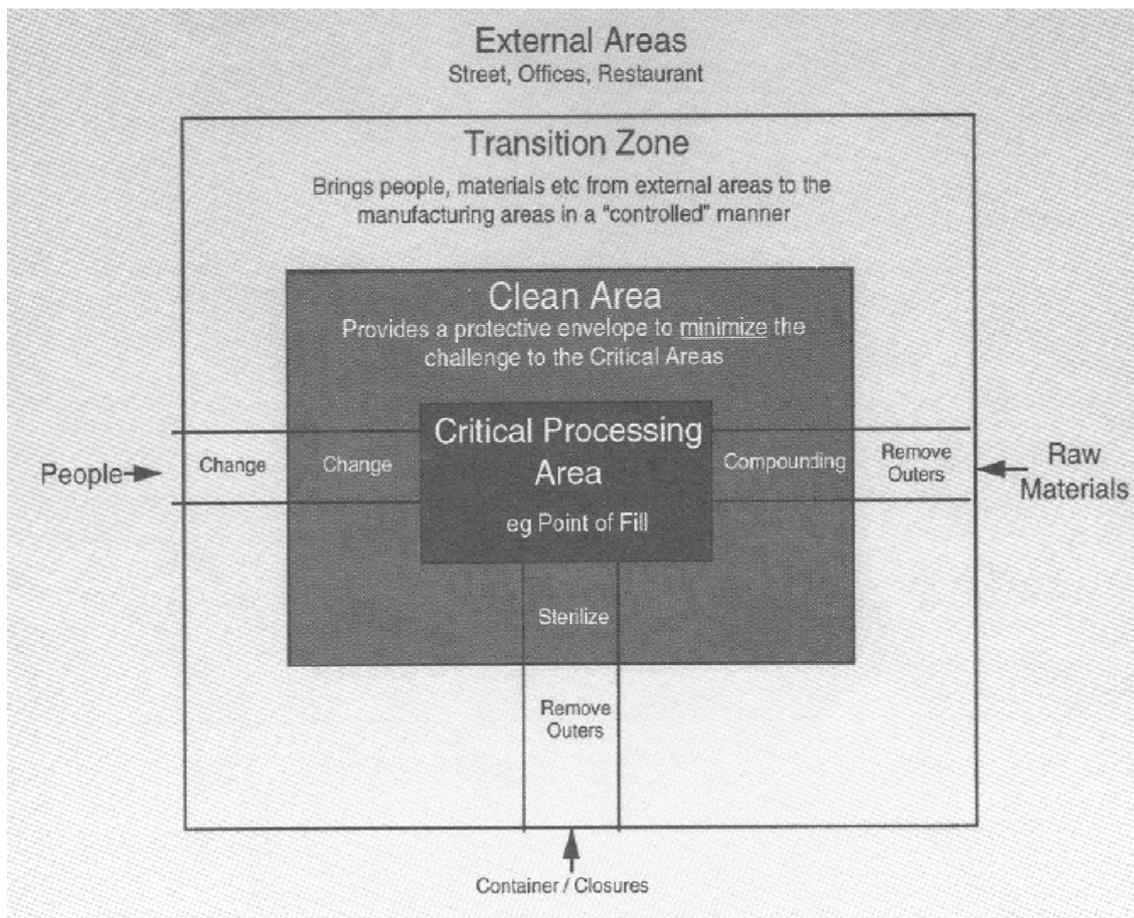


La gestione corretta degli ambienti a contaminazione controllata è assicurata da:

- ✓ Personale competente e addestrato
- ✓ Procedure operative corrette
- ✓ Piani e sistemi di controllo e monitoraggio adeguati per la contaminazione particellare e microbiologica

Un essere umano è inevitabilmente fonte di inquinamento particellare e microbiologico  
I pericoli di inquinamento per i prodotti sterili per la maggior parte sono rappresentati dagli operatori





For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades can be distinguished:

- Grade A: The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station. Laminar air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications. The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated.
- Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone.
- Grade C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products.



The maximum permitted airborne particulate concentration for each grade is given in the following table (Annex 1 – EU GMP):

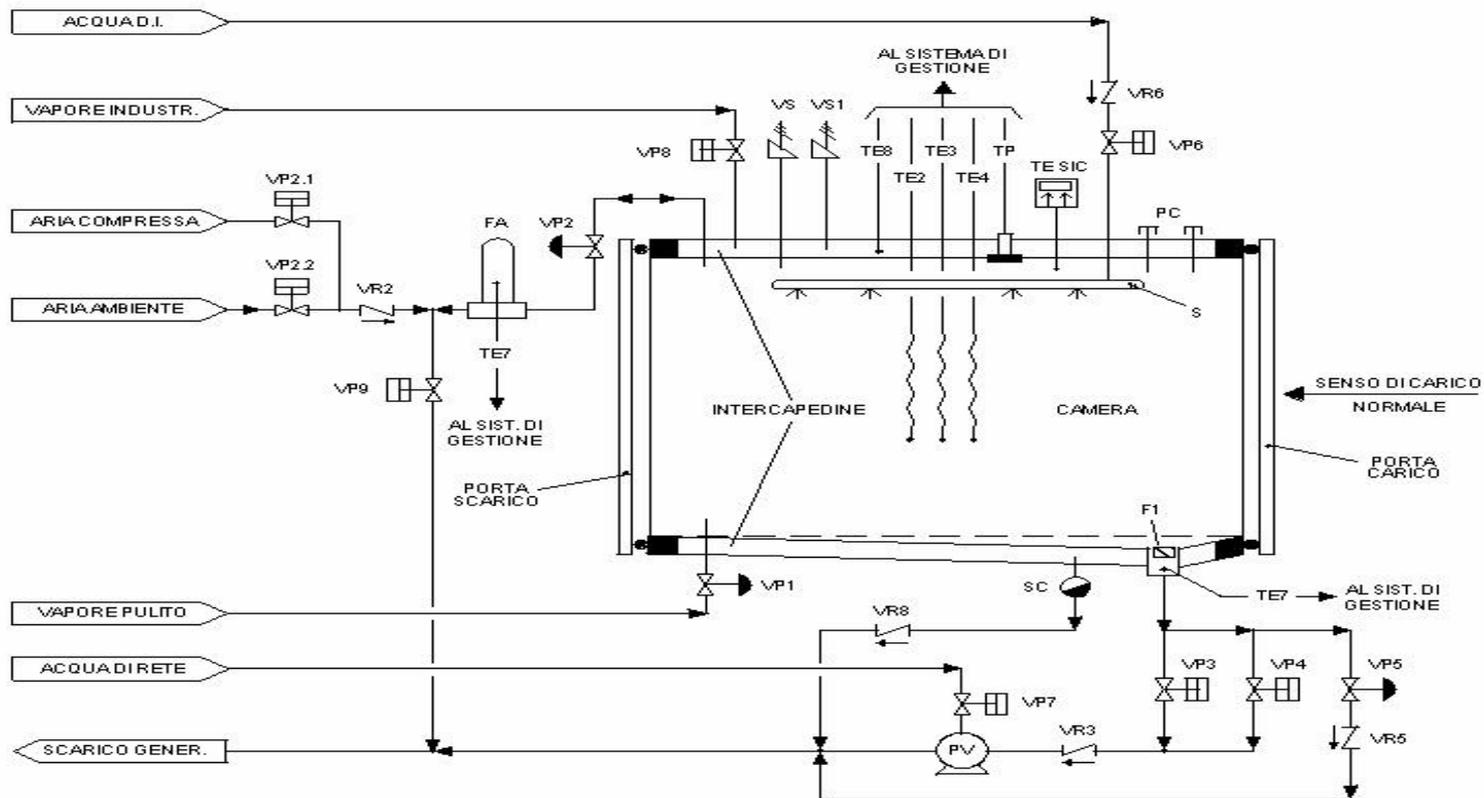
	Maximum permitted number of particles per m <sup>3</sup> equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
Grade	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
<b>A</b>	3 520	20	3 520	20
<b>B</b>	3 520	29	352 000	2 900
<b>C</b>	352 000	2 900	3 520 000	29 000
<b>D</b>	3 520 000	29 000	Not defined	Not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

Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1, che si occupa della classificazione degli ambienti solo in termini di concentrazione di particelle aerotrasportate di dimensioni comprese tra 0,1 e 5 µm.

# Caratteristiche basilari autoclave a vapore saturo puro

- 2 porte (= separaz. sterilizzato/non), guarnizioni pneumatiche
- regolazione su P mediante trasduttore piezoelettrico
- fondo camera inclinato verso presa pompa vuoto per avvio condensa
- pompa funziona anche durante sterilizzazione con orifizio ridotto si evita così scaricatore termostatico in camera (inevitabilmente inerte)
- sistema filtrazione sterilizzante aria immessa in camera, sterilizzabile e testabile
- 6 sonde PT100 abilitabili al calcolo F0 , 3 flessibili ed immergibili
- sparger per raffreddamento mediante spray d'acqua sul carico
- passanti per sonde di convalida T e P
- circuito idraulico inox, autodrenante, giunti a flangia sanitaria





**SCHEMA AUTOCLAVE A VAPORE SATURO PURO**

# *Tunnel: linea "integrata"*

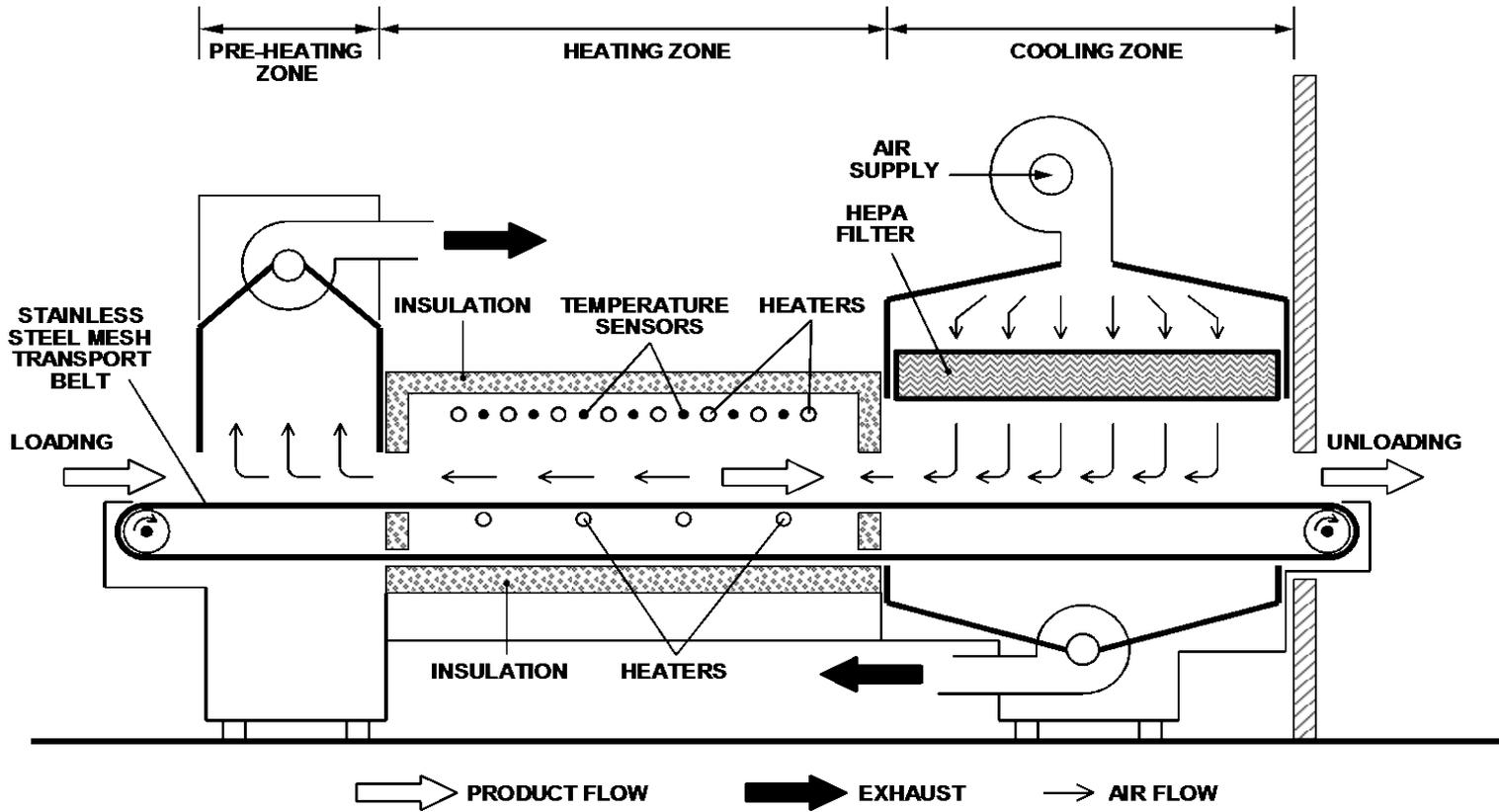
funzioni principali:

1. Asciugamento dopo il lavaggio
2. Sterilizzazione e depirogenazione
3. Raffreddamento

A parte i filtri, i tunnel di sterilizzazione-depirogenazione sono le uniche

apparecchiature di tipo continuo ad essere usate ampiamente nell'industria farmaceutica.





N.B. LENGTH PROPORTION IS NOT RESPECTED IN THE SKETCH

Nei tunnel, il trasferimento di calore al carico può avvenire per:

- Irraggiamento (tunnel IR, oggi meno usati)
- Convezione (tunnel LF, *LAMINAR FLOW*)

I tunnel LF su sono imposti negli ultimi decenni grazie al tempo di riscaldamento molto più rapido.

- Nei tunnel il prodotto è trasportato da un nastro in griglia metallica che si muove all'interno di essi e si riscalda e raffredda man mano che passa da una zona all'altra del tunnel.
- I tunnel presentano ovvi vantaggi del punto di vista della gestione dei materiali, essendo apparecchiature di tipo continuo collegabili da un lato alle macchine lavatrici, dall'altro al sistema di distribuzione entro la camera sterile.
- l'inserimento di un tunnel in un'area sterile che inizialmente non sia stata progettata per riceverlo può riuscire molto difficoltoso e oneroso.



# QUALIFICA E CONVALIDA

## Annex 15 EU GMP

- i produttori di medicinali e API devono individuare le attività di convalida necessarie per dimostrare il controllo degli aspetti critici delle loro produzioni
- Devono convalidare anche i cambiamenti significativi apportati a impianti, attrezzature e processi, suscettibili di influenzare la qualità del prodotto
- Le attività di convalida devono essere pianificate.
- Devono essere definiti e documentati in un piano generale di convalida (Validation Master Plan – VMP) gli elementi chiave di un programma di convalida
- Il VMP deve essere un documento di sintesi, breve, conciso e chiaro



# QUALIFICA E CONVALIDA

## Annex 15 EU GMP

Il VMP dovrebbe contenere almeno le seguenti informazioni:

- politica della convalida
- Struttura organizzativa delle attività di convalida
- Sommario degli impianti, dei sistemi, delle apparecchiature e dei processi da convalidare
- Formato della documentazione
- Pianificazione e calendario delle attività
- Controllo dei cambiamenti
- Riferimento a documenti esistenti

# QUALIFICA E CONVALIDA

## Annex 15 EU GMP

- QUALIFICA DEL PROGETTO: primo elemento della convalida di nuovi impianti, sistemi o attrezzature (DQ). La conformità del progetto alle GMP dovrebbe essere dimostrata e documentata.
- QUALIFICA DI INSTALLAZIONE: (IQ) da effettuare su impianti, sistemi e attrezzature, nuovi o modificati.
- QUALIFICA DI OPERATIVITÀ: (OQ) segue la (IQ). La conclusione positiva dell'OQ dovrebbe permettere un' "approvazione" formale degli impianti, dei sistemi e delle attrezzature.
- QUALIFICA DI PRESTAZIONE: (PQ) segue la conclusione con esito positivo dell'IQ e dell'OQ.



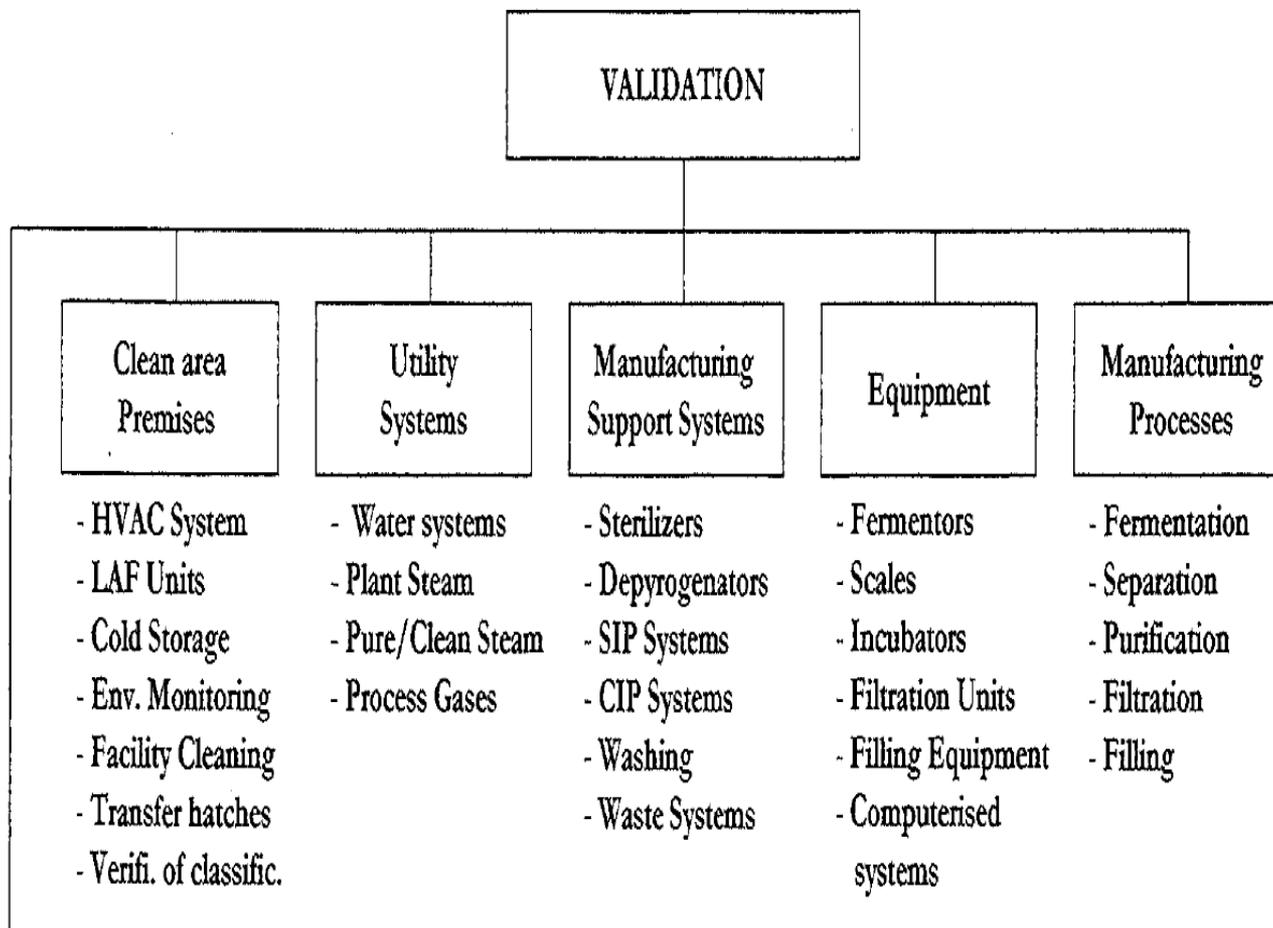
# CONVALIDA DI PROCESSO

- **CONVALIDA PROSPETTIVA:** è accettabile per tre lotti/processi consecutivi entro i parametri concordati. I lotti utilizzati per la convalida di processo dovrebbero avere le stesse dimensioni dei lotti previsti su scala industriale.
- **CONVALIDA CONCOMITANTE:** in condizioni eccezionali può essere accettabile non completare un programma di convalida prima dell'inizio della produzione di routine. La decisione deve essere **GIUSTIFICATA, DOCUMENTATA e APPROVATA** da personale autorizzato.
- **CONVALIDA RETROSPETTIVA:** è accettabile soltanto per processi consolidati. Si basa su dati storici. I lotti utilizzati devono essere rappresentativi di tutti i lotti prodotti durante il periodo in esame, compresi tutti i lotti risultati non conformi alle specifiche, e in numero sufficiente a dimostrare la coerenza del processo.



## RICONVALIDA:

Gli impianti, i sistemi, le attrezzature e i processi, incluse le procedure di pulizia, dovrebbero essere oggetto di una valutazione periodica al fine di confermare che essi siano ancora validi.



# Produzione di ATMP

Base legale: articolo 47 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del

Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

*Eudralex, Volume 4 "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union"*

- Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products
- Annex 2 Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use



# Regolamento (CE) N. 1394/2007

## Articolo 2 Definizioni:

Per «medicinale per terapia avanzata» si intende uno qualsiasi dei seguenti medicinali ad uso umano:

- medicinali di terapia genica
- medicinali di terapia cellulare somatica
- prodotti di ingegneria tissutale

# Medicinale di terapia genica

Per medicinale di terapia genica si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

- a) contiene una sostanza attiva che contiene a sua volta o consiste di un acido nucleico ricombinante usato sugli esseri umani o ad essi somministrato al fine di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica;
- b) il suo effetto terapeutico, profilattico o diagnostico è direttamente collegato alla sequenza di acido nucleico ricombinante in esso contenuta o al prodotto dell'espressione genetica di tale sequenza



# Medicinale di terapia cellulare somatica

Per medicinale di terapia cellulare somatica si intende un medicinale di origine biologica con le seguenti caratteristiche:

- a) contiene o consiste di cellule o tessuti che sono stati sottoposti a una rilevante manipolazione così da alterare le caratteristiche biologiche, le funzioni fisiologiche o le proprietà strutturali in riferimento all'uso clinico proposto, oppure contiene o consiste di cellule o tessuti che non sono destinati a essere usati per le stesse funzioni essenziali nel ricevente e nel donatore;
- b) è presentato come atto a trattare, prevenire o diagnosticare una malattia mediante l'azione farmacologica, immunologica o metabolica delle sue cellule o dei suoi tessuti, oppure è usato sugli esseri umani o è loro somministrato a tal fine.



# Prodotto di ingegneria tissutale

Per «prodotto di ingegneria tissutale» si intende un prodotto che:

- contiene o consiste di cellule o tessuti prodotti dall'ingegneria cellulare o tissutale, ed
- è presentato come avente proprietà atte a rigenerare, riparare o sostituire un tessuto umano oppure viene utilizzato o somministrato ad esseri umani a tal fine.

# Requisiti EU GMP specifici per ATMP

- Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products
- Annex 2 Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use

# Requisiti GMP

- Presenza di un sistema di assicurazione della qualità che supervisioni tutte le attività connesse con la produzione e il controllo del medicinale
- Personale dotato delle competenze adeguate alle mansioni da svolgere e regolarmente addestrato
- Strutture e attrezzature di cui devono essere garantiti la pulizia, il corretto funzionamento e la regolare manutenzione
- Procedure e istruzioni operative per lo svolgimento di tutte le attività.
- Registrazione e tracciabilità documentale di tutte le attività svolte e di tutti i materiali e reagenti utilizzati
- Adeguata gestione dei materiali, definizione del processo produttivo, modalità di gestione del medicinale durante tutte le fasi del processo produttivo, dal materiale di partenza al confezionamento del prodotto finito
- Controlli analitici su tutti i reagenti, materiali utilizzati e prodotto finito secondo procedure analitiche convalidate e studio della stabilità del prodotto finito nelle condizioni di conservazione stabilite
- Corretta gestione dei prodotti risultati non conformi alle specifiche predefinite



# Clean room and clean air device classification

## Locali sterili



# Clean room and clean air device classification

Interlock



Manometri differenziali



# Laminar Air Flow



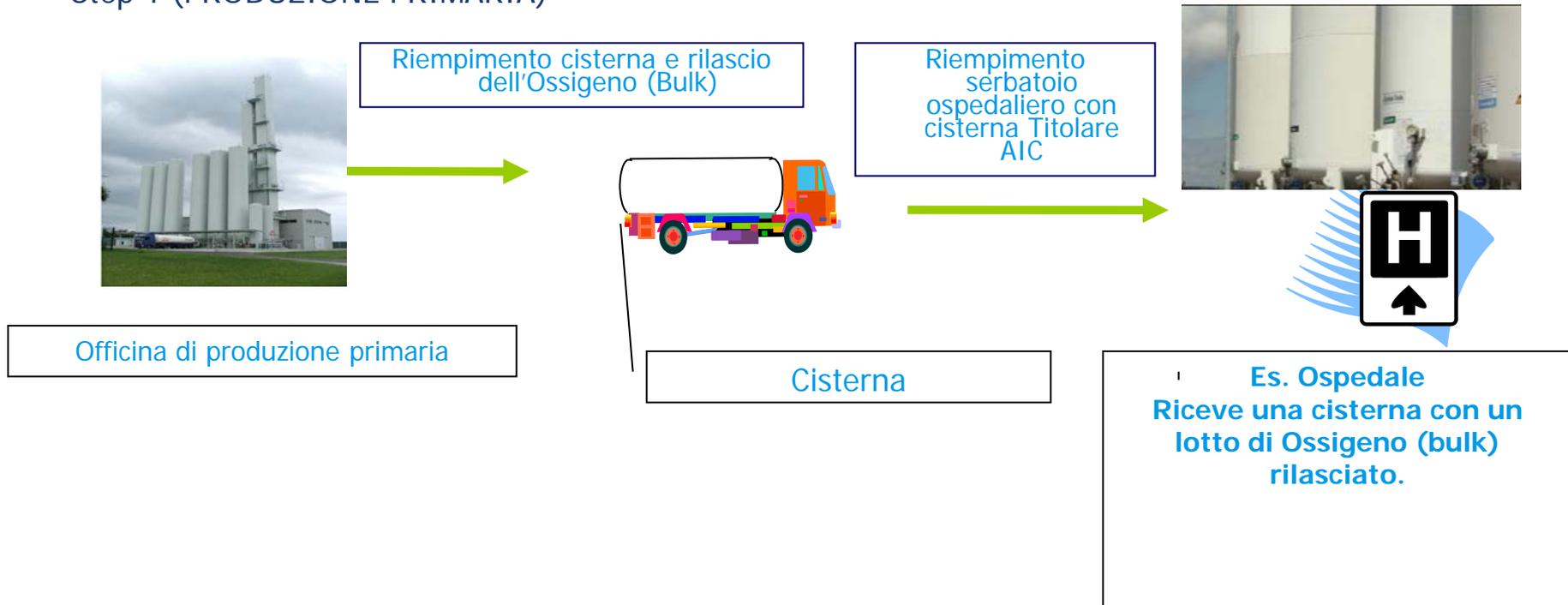
# Isolatore



# PRODUZIONE DI GAS MEDICINALI

## Annex 6 EU GMP

### Step 1 (PRODUZIONE PRIMARIA)



## Step 2 (PRODUZIONE SECONDARIA)

- Per produzione secondaria di gas medicinale si intende la fase riempimento di bombole o contenitori criogenici da un serbatoio.

# STEP 1 - PRODUZIONE DEI GAS PRINCIPIO ATTIVO

I gas principio attivo possono essere ottenuti per sintesi chimica oppure da fonti naturali con eventuali successive operazioni di purificazione (ad esempio un impianto di distillazione dell'aria).

il prodotto deve essere analizzato in continuo. I risultati di queste analisi devono essere conservati in modo tale che sia possibile una valutazione dell'andamento nel tempo.

- (a) le modalità di trasferimento e consegna di gas principio attivo in bulk devono essere conformi agli stessi requisiti previsti per i gas medicinali (sezioni da 19 a 21 di questo allegato);
- (b) il riempimento di gas principio attivo in bombole o in contenitori criogenici mobile deve essere conforme agli stessi requisiti previsti per i gas medicinali (sezioni da 22 a 37 di questo allegato) così come alla Parte II Capitolo 9.



## STEP 2 - PRODUZIONE DEI GAS MEDICINALI

- La fabbricazione dei gas medicinali avviene generalmente in circuito chiuso. Di conseguenza la contaminazione del prodotto per cause dovute all'ambiente esterno è minima. Sussiste tuttavia il rischio potenziale di una contaminazione (o contaminazione incrociata con altri gas) in particolare per via del riutilizzo del contenitore.
- I requisiti che devono essere applicati per le bombole devono essere applicati anche per i pacchi bombole (fatta eccezione per l'immagazzinamento e il trasporto al coperto).
- Le bombole e i contenitori criogenici mobili devono essere controllati, preparati, riempiti e stoccati in aree separate dai gas non medicinali e non deve essere possibile uno scambio di bombole/contenitori criogenici mobili tra queste aree.



- I serbatoi di stoccaggio e le cisterne devono essere destinati ad un unico gas e ad una qualità ben definite di tale gas.
- Le rampe di riempimento devono essere dedicate ad un singolo gas medicinale o ad una certa miscela di gas medicinali.
- Le operazioni di riparazione e manutenzione (inclusa la pulizia e lo spurgo) delle attrezzature non devono influenzare negativamente la qualità del gas medicinale.
- Devono essere mantenute le registrazioni per ogni lotto di gas che dovrà essere consegnato in serbatoi fissi presso le strutture ospedaliere.

- I trasferimenti dei gas criogenici o liquefatti dallo stoccaggio primario, inclusi i controlli effettuati prima dei travasi, devono essere in accordo con procedure validate progettate per evitare ogni possibilità di contaminazione. Le linee di travaso devono essere provviste di valvole di non ritorno oppure di opportune alternative. Le connessioni flessibili, i raccordi e gli innesti devono essere flussati con il gas appropriato prima dell'uso.
- Le bombole devono essere soggette ad ispezione visiva interna, come parte integrante delle operazioni di controllo e manutenzione, prima di montare la valvola in modo da assicurarsi che non siano contaminate con acqua o altri inquinanti.
- Deve esistere un sistema che assicuri la tracciabilità delle bombole, dei contenitori criogenici mobili e delle valvole.
- Le bombole restituite per un ulteriore riempimento devono essere preparate con grande cura per rendere minimi i rischi di contaminazione. Queste procedure, che devono includere operazioni di scarico e/o spurgo, devono essere validate.



6) Le “deviazioni GMP” ricorrenti riscontrate nelle ispezioni alle officine farmaceutiche:

*alcuni esempi ...*

- Parte della documentazione e delle procedure visionate è risultata poco dettagliata, imprecisa e carente. Infatti:.....
- La gestione dello spogliatoio generale del reparto (penicilline) è risultata carente in quanto:
  - 1) per gli armadietti non è prevista una suddivisione tra abiti civili ed indumenti da lavoro;
  - 2) non esiste una suddivisione tra zona sporca e zona pulita;
  - 3) la vestizione prevista per i visitatori non è adeguata in quanto prevede di indossare solo il camice;
  - 4) manca il logbook delle pulizie.
- Le operazioni di pulizia nel locale di dissoluzione avvengono in maniera differente da quanto previsto in procedura.
- Nel locale di dissoluzione è stato riscontrato il malfunzionamento dell'interblocco della porta di accesso dell'airlock.

- Le aree di accesso dei magazzini e degli accessi agli spogliatoi generali ed anche l'accesso del Lab CQ, non sono adeguatamente protetti dall'ingresso di insetti striscianti e volanti.
- La frequenza semestrale dei media fill nei due reparti R1 ed R2 non viene rispettata e si è riscontrato che nel 2011 non è stato effettuato nessun media fill per il reparto R2. Inoltre, il protocollo del media fill del giugno 2013 relativo al reparto R2 non è conforme ai processi produttivi API e PF e non viene dato nessun rationale a supporto.
- Nella convalida ambientale:
  - a) non è stato considerato il recupero della classe A nel locale liostati
  - b) nella planimetria allegata al report di verifica della tenuta, integrità e perdita di carico dei filtri assoluti, non è indicato il locale 111 e relativo filtro n. 64. Inoltre, i monitoraggi particellari ambientali sono effettuati soltanto in condizioni at rest, anche in classe C e D.

Grazie per l'attenzione!

CONTATTI

Tel: +39 06 5978 4489

e-mail: [r.massimi@aifa.gov.it](mailto:r.massimi@aifa.gov.it)

Web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>

