

# Industrializzazione e regolamentazione



## di prodotti biotecnologici

### ❖ **Obiettivi formativi**

Prospettiva industriale relativa ai requisiti di sviluppo e produzione di prodotti biotecnologici per la cura e la prevenzione di malattie, sia dal punto di vista tecnico che normativo.

### ❖ **Docente**

PhD Gabriele Meli

### ❖ **FOCUS**

Industrializzazione di processo

### ❖ **Orario lezioni**

Martedì e Mercoledì 17-19

### ❖ **Modalità di esame**

Scritto

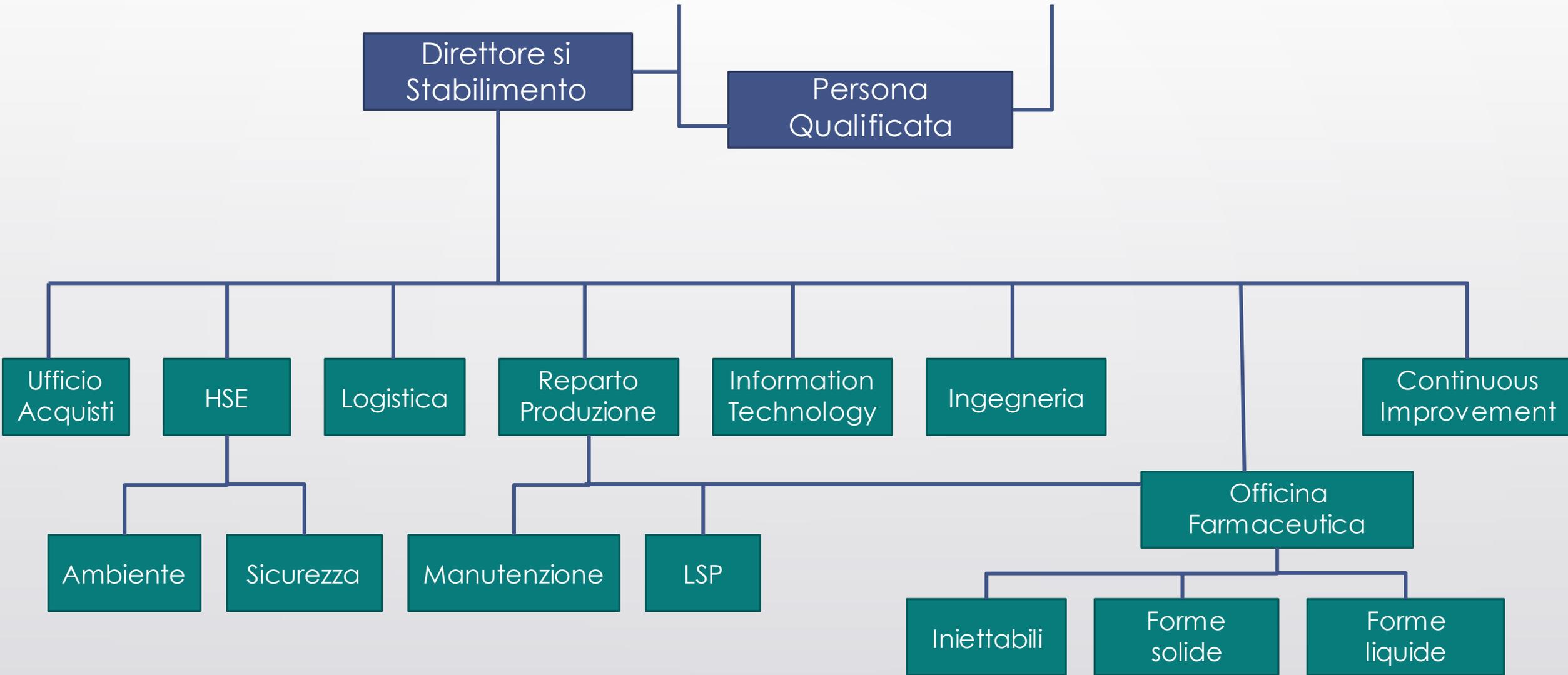
### ❖ **Contatto preferenziale**

[gabriele.meli78@gmail.com](mailto:gabriele.meli78@gmail.com)

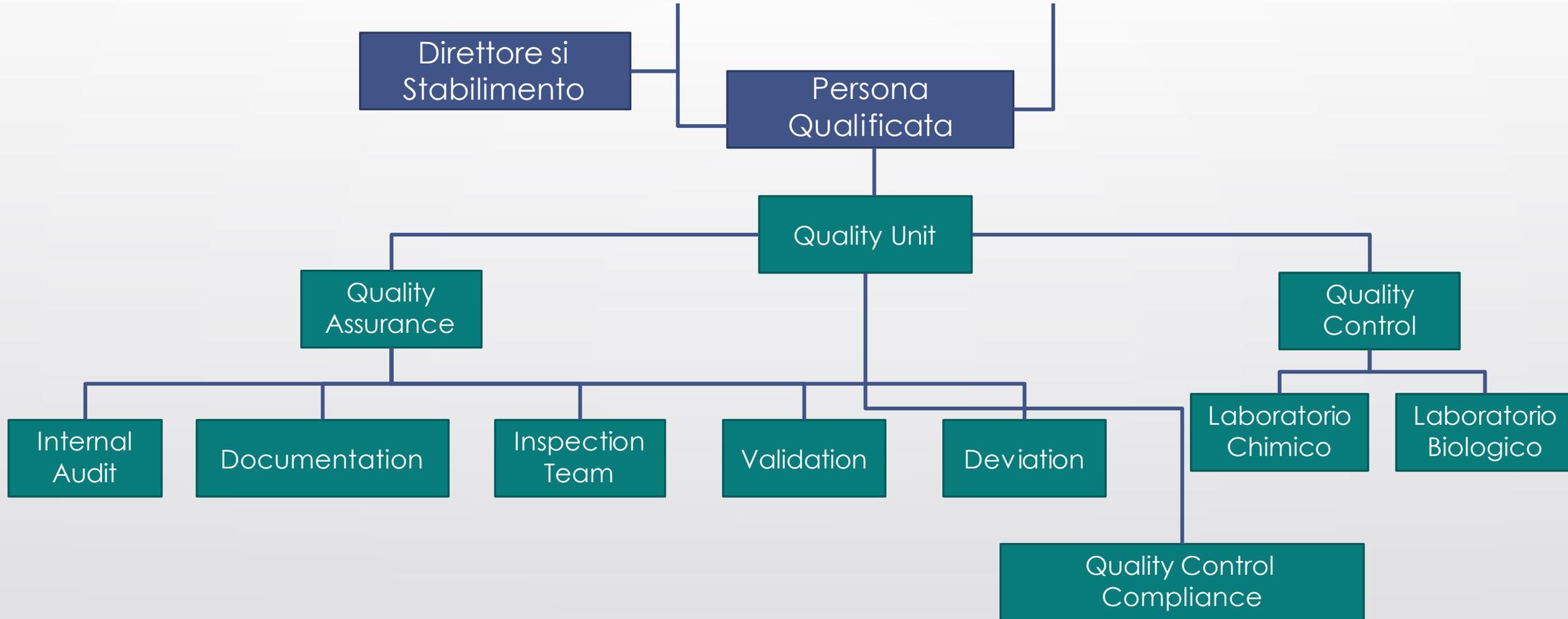
Questo corso contiene informazioni a scopo didattico, non correlate in alcun modo a dati rilevanti per Bracco Imaging S.p.A. e fa riferimento alla formazione personale ed all'esperienza professionale secondo il mio punto di vista.

GABRIELE MELI

# Organizzazione Sito Produttivo



# Organizzazione Sito Produttivo



# Qualified Person & Regolamentazione



## Persona Qualificata

### Art. 50

Per ottenere l'autorizzazione alla produzione, l'azienda farmaceutica richiedente é tenuta a disporre di almeno una Persona Qualificata ai sensi dell'articolo 52 del presente decreto.

### Art. 52

1. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione di medicinali deve avvalersi di almeno una persona qualificata e dell'ulteriore personale qualificato di cui al comma 10.
2. La persona qualificata svolge la sua attività con rapporto a carattere continuativo alle dipendenze dell'impresa. Il titolare dell'autorizzazione alla produzione può svolgere anche le funzioni di persona qualificata se ha i requisiti richiesti dal presente articolo.

# Qualified Person & Regolamentazione



Art. 52

3. L'AIFA riconosce l'idoneità della persona qualificata che possiede i seguenti requisiti:

- Deve essere in possesso del diploma di laurea in chimica e tecnologia farmaceutiche, farmacia, chimica, chimica industriale, scienze biologiche, medicina e chirurgia, medicina veterinaria;
- la formazione a livello universitario deve comprendere gli insegnamenti teorici e pratici delle seguenti discipline di base: fisica, chimica generale ed inorganica, chimica organica, chimica analitica, chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali, biochimica generale e applicata, fisiologia, microbiologia, farmacologia, tecnologia farmaceutica, tossicologia, farmacognosia;

# Qualified Person & Regolamentazione



Segue...

- ha svolto attività pratica concernente analisi qualitativa di medicinali, analisi quantitativa di sostanze attive, prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali, per un periodo di almeno due anni in aziende autorizzate alla produzione di medicinali; nei casi di preparazione o produzione di medicinali per terapie avanzate, l'attività pratica di due anni deve essere compiuta nella stessa tipologia di produzione per la quale la persona qualificata deve svolgere le sue funzioni

La Persona Qualificata per poter professare deve essere provvista di abilitazione all'esercizio della professione ed essere iscritta all'albo professionale

# Qualified Person & Regolamentazione



## La Persona Qualificata:

- vigila che ogni lotto di medicinale sia prodotto e controllato con l'osservanza delle norme di legge e delle condizioni imposte in sede di autorizzazione alla immissione in commercio del medicinale stesso;
- controlla che, nel caso di medicinali di provenienza da paesi non appartenenti alla Comunità Economica Europea, ogni lotto di produzione importato é oggetto di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova e verifica, necessaria a garantire la Qualità dei medicinali nell'osservanza delle condizioni previste per l'AIC, fatto salvo quanto stabilito da eventuali accordi di mutuo riconoscimento;
- attesta su apposita documentazione le operazioni di cui ai punti precedenti;

# Qualified Person & Regolamentazione



## La Persona Qualificata:

- è responsabile della tenuta della documentazione ed è obbligato ad esibirla a richiesta dell'autorità sanitaria;
- comunica immediatamente all'AIFA e al responsabile dell'azienda dalla quale dipende ogni sostanziale irregolarità rilevata nel medicinale che è già stato immesso in commercio;
- collabora attivamente alle ispezioni effettuate dall'autorità sanitaria ai sensi del presente decreto ed effettua le operazioni richieste dalla stessa;
- vigila sulle condizioni generali di igiene dei locali di cui è responsabile.

# Qualified Person & Regolamentazione



## La Persona Qualificata:

- è responsabile della tenuta della documentazione ed è obbligato ad esibirla a richiesta dell'autorità sanitaria;
- comunica immediatamente all'AIFA e al responsabile dell'azienda dalla quale dipende ogni sostanziale irregolarità rilevata nel medicinale che è già stato immesso in commercio;
- collabora attivamente alle ispezioni effettuate dall'autorità sanitaria ai sensi del presente decreto ed effettua le operazioni richieste dalla stessa;
- vigila sulle condizioni generali di igiene dei locali di cui è responsabile.

# Qualified Person & Regolamentazione

## La Persona Qualificata:

- non può svolgere la stessa funzione in più officine, a meno che si tratti di officina costituente reparto distaccato dell'Officina principale;
- è coadiuvata almeno dal personale qualificato e dalle norme di buona fabbricazione (Quality Unit; Quality Control; Quality Assurance)

## Annex 16 (ottobre 2015): Certification by a Qualified Person and Batch Release

Motivi principali della revisione, l'aumento della complessità della filiera di realizzazione dei farmaci e l'introduzione di nuove strategie di controllo degli stessi.

N.B.

1. La responsabilità ultima del medicinale nel suo ciclo di vita, in termini di sicurezza, qualità ed efficacia, appartiene al titolare dell'AIC;
2. La responsabilità che uno specifico lotto è stato realizzato in accordo alla AIC, alle GMP europee o equivalenti, e che rispetta la legislazione del paese in cui la QP opera e del paese cui il medicinale è destinato, appartiene alla QP che certifica che il lotto è idoneo ad essere rilasciato.

# Q7 Good Manufacturing Practice



## OBIETTIVI

- i termini "current good manufacturing practices" e "good manufacturing practices" sono equivalenti;
- non vengono coperti gli aspetti di sicurezza per il personale impegnato nella produzione, né gli aspetti di protezione dell'ambiente. Questi controlli sono responsabilità intrinseche del produttore e sono regolati dalle leggi nazionali.
- non vengono definiti i requisiti di registrazione/deposito o modificati i requisiti di farmacopea in modo tale da non pregiudicare l'attività dell'agenzia regolatoria responsabile di stabilire requisiti specifici di registrazione/deposito relativi agli API nel contesto delle autorizzazioni di commercializzazione/produzione o delle applicazioni farmaceutiche. Tutti
- impegni da registrare / depositare documenti devono essere soddisfatti.

# Q7 Good Manufacturing Practice



## OBIETTIVI

- fornire indicazioni sulle buone pratiche di fabbricazione (GMP) per la produzione di ingredienti farmaceutici attivi (API) in un sistema appropriato per la gestione della qualità;
- garantire che gli API soddisfino i requisiti di qualità e purezza dichiarati;
- Vengono incluse tutte le operazioni di ricezione di materiali, produzione, imballaggio, riconfezionamento, etichettatura, rietichettatura, controllo qualità, rilascio, stoccaggio e distribuzione di API e relativi controlli;
- il termine "dovrebbe" indica le raccomandazioni che si prevede saranno applicabili a meno che non sia indicato come non applicabile o sostituito da un'alternativa dimostrata per fornire almeno un livello equivalente di garanzia della qualità.

# Q7 Good Manufacturing Practice

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediate(s)	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API extracted from plant sources	Collection of plants	Cutting and initial extraction(s)	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
Herbal extracts used as API	Collection of plants	Cutting and initial extraction		Further extraction	Physical processing, and packaging
API consisting of comminuted or powdered herbs	Collection of plants and/or cultivation and harvesting	Cutting/ comminuting			Physical processing, and packaging
Biotechnology: fermentation/ cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
"Classical" Fermentation to produce an API	Establishment of cell bank	Maintenance of the cell bank	Introduction of the cells into fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging

Increasing of GMP requirements

# Q7 Good Manufacturing Practice

## Significato di Qualità

- NBF: cosa sono e perchè è importante rispettarle
- Addestramento
- Documentazione: SOP (standard operative procedure)
- Documentazione: Foglio di Fabbricazione
- Compilazione corretta della documentazione
- Modalità di correzione degli errori
- Significato della firma del personale

# Q7 Good Manufacturing Practice



Significato di Qualità

Significato della doppia firma

Registrazione Anomalie (non conformità)

Controllo Qualità e Produzione

Pulizia

Stato dei locali

Convalida (IQ, OQ, PQ)

Manutenzione e metrologia

# Q7 Good Manufacturing Practice

- Per un prodotto farmaceutico la Qualità è un REQUISITO INDISPENSABILE
- Dalla qualità del prodotto dipende LA SALUTE DEL PAZIENTE

Ma cosa si intende per Qualità di un prodotto chimico/biotech ad uso farmaceutico?

- E' IL REQUISITO DI IDENTITÀ E PUREZZA APPROPRIATO ALL'USO A CUI È DESTINATO
- Il controllo finale nel caso dei farmaci, non può essere considerato sufficiente
- I difetti non sono accettabili per i prodotti farmaceutici
- La Qualità deve essere costruita nel corso del processo di produzione ed in tutte le fasi relative alla catena di distribuzione e somministrazione del farmaco.

# Q7 Good Manufacturing Practice

---



**cGMPs** = current Good Manufacturing Practices

- ovvero le Norme di Buona Fabbricazione attuali: sono Norme codificate ed in continua evoluzione il cui scopo è quello di assicurare la qualità del prodotto.
- sono recepite dall'ordine legislativo di tutti gli stati (Guida Cee alle norme di Buona Fabbricazione in Europa, CFR negli Stati Uniti; EMEA-ICH ecc.)

# Q7 Good Manufacturing Practice

## Perché applicare le GMPs?

- L'applicazione delle GMP comporta un notevole sforzo economico, ma i costi della "non qualità" sono sicuramente maggiori
- la natura speciale del farmaco, assunto dal consumatore senza nessuna possibilità di controllo, pone il consumatore stesso all'estremità finale di una catena di fiducia.
- L'applicazione delle GMP non è limitata al Reparto Produzione ma riguarda tutti quei settori dello Stabilimento la cui attività influisce sulla Qualità del prodotto.

# Q7 Good Manufacturing Practice



**Per garantire la Qualità nel processo farmaceutico è necessaria:**

1. una mentalità di qualità e responsabilità di tutti coloro che partecipano al processo;
2. la consapevolezza che ciascuno è responsabile della assicurazione di qualità, per i compiti assegnati;
3. Seguire le procedure operative in modo fedele e corretto;
4. Evitare la contaminazione del prodotto;
5. Fare manutenzione delle apparecchiature - taratura degli strumenti di misura - controllo del processo;

# Q7 Good Manufacturing Practice



**Per garantire la Qualità nel processo farmaceutico è necessario:**

6. Adoperare materie prime e materiali controllati ed approvati;
7. Eseguire scrupolosamente le operazioni di pulizia previste;
8. Mantenere l'ordine nei locali di lavoro;
9. Rispettare le procedure di vestizione previste;

***In definitiva, si devono prevenire gli errori***

# Q7 Good Manufacturing Practice

## IL PROGRAMMA GMP COINVOLGE TUTTI I LIVELLI

- Documentazione
- Personale
- Reparto produzione
- Locali e apparecchiature
- Controllo Qualità
- Reclami e Richiami del prodotto
- Autoispezioni

# Q7 Good Manufacturing Practice

## Addestramento del personale

- Norme di Buona Fabbricazione
- Sicurezza
- Mansioni Tecniche specifiche
- Verifica degli addestramenti
- Piani periodici di refresh

## Ciclo Produttivo

- Interconnessioni tra reparti
- Professionalità degli operatori
- Coinvolgimenti a tutti i livelli
- Responsabilizzazione
- Consapevolezza del proprio ruolo
- Stimoli e gratificazione

**L'addestramento è un mezzo indispensabile per rafforzare la qualità del ciclo produttivo**

# Q7 Good Manufacturing Practice



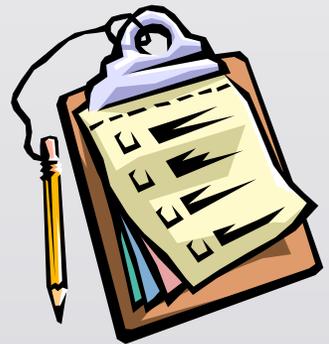
**La qualità del prodotto dipende da molti fattori:**

- Qualità delle materie prime
- Idoneità degli impianti
- Validità e riproducibilità del processo
- *Questi aspetti non sono sufficienti senza il RESPONSABILE e PROFESSIONALE LAVORO degli uomini che li gestiscono e li controllano*
- *Gli operatori devono essere consapevoli dell'importanza che il loro operato ha sulla qualità del prodotto e quindi del significato dell'addestramento*

# Q7 Good Manufacturing Practice

## Procedure Operative Standard

- Costituiscono la guida per operare in modo ripetibile al fine di assicurare la riproducibilità del processo;
- Servono ad evitare errori nelle varie operazioni;
- Servono a documentare il corretto modo di operare dell'azienda;



# Q7 Good Manufacturing Practice

## Quando si devono usare?

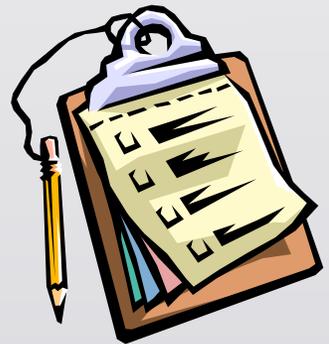
- Sempre
- Si devono consultare prima di iniziare e durante le operazioni relative

## Quando si devono usare?

- Tutti
- Dall'operatore al Direttore

## Come devono essere usate?

- Seguendo passo per passo quanto vi è scritto.



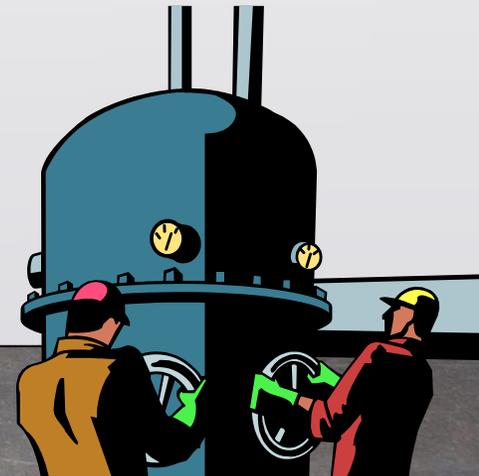
# Q7 Good Manufacturing Practice

## Come devono essere redatte?

- In modo semplice, chiaro e non ambiguo, per permettere la completa e facile comprensione;
- Devono descrivere passo per passo l'attività che deve essere eseguita;
- Devono avere una data di entrata in vigore ed una di scadenza.

## Dove devono essere?

- L'originale nell'archivio della documentazione
- Una copia autorizzata il più vicino possibile a dove si svolgono le operazioni relative.



# Q7 Good Manufacturing Practice

## Come bisogna gestire il ciclo delle SOP?

- Non si devono mai usare procedure non approvate, scadute o superate.
- Le copie distribuite delle procedure scadute o superate devono essere distrutte.
- Solo una copia resterà nell'archivio della documentazione.

## Gestione elettronica delle SOP

- Sistema di gestione convalidato
- Ottimizzazione dei flussi di lavoro e delle tempistiche



# Q7 Good Manufacturing Practice

## FOGLIO DI FABBRICAZIONE (FDF)

- E' il documento che riporta le istruzioni di dettaglio per l'operatore, nonchè i riferimenti alle norme di sicurezza;
- Una volta compilato il FdF consente la ricostruzione della storia di un lotto di prodotto;
- Il Foglio di Fabbricazione deve essere posto nelle STRETTISSIME VICINANZE dell'apparecchiatura in lavorazione;
- NON è ammesso lasciare un'apparecchiatura in lavorazione SENZA il relativo foglio di fabbricazione.



# Q7 Good Manufacturing Practice

## Compilazione dei Report e della documentazione

- Tutte le registrazioni ufficiali del sistema documentale vanno compilate con criteri simili in maniera chiara e ordinata.

### I dati devono essere:

- riportati in tempo reale
- inseriti a penna (nera o blu)
- firmati
- datati



# Q7 Good Manufacturing Practice

## Compilazione del FOGLIO DI FABBRICAZIONE (FDF)

- L'ORA, riportata sul foglio di fabbricazione, DEVE essere quella EFFETTIVA corrispondente all'esecuzione dell'operazione eseguita;
- NON è ammessa la registrazione di eventi che devono ancora verificarsi;
- NON è ammessa la registrazione A POSTERIORI di eventi avvenuti in precedenza.



# Q7 Good Manufacturing Practice

## Correzione dei Dati

- Eventuali correzioni non devono oscurare il dato originariamente riportato;
- Il dato originariamente riportato deve essere BARRATO, SIGLATO E DATATO;
- Il dato corretto deve essere riportato chiaramente vicino a quello sbagliato;



~~346~~ 345

*GM 27/03/2019*

# Q7 Good Manufacturing Practice

## Significato della firma e/o della sigla

- Apporre la propria firma vuol dire dichiarare che:
  - l'operazione descritta
  - il controllo del parametro

sono stati effettuati secondo le indicazioni del foglio di fabbricazione, della SOP, dell'Istruzione Operativa o del Manuale.

## DOPPIA FIRMA

- **Viene richiesta per passaggi o operazioni CRITICI**



# Q7 Good Manufacturing Practice

## DEFINIZIONE DI CRITICO

Si definisce critico un sistema (processo, fase di processo, apparecchiatura, impianto, procedura, strumento, parametro, operazione, ecc.) la cui attuazione, funzione o valore ha un impatto sulla qualità del prodotto.

# Q7 Good Manufacturing Practice

## DOPPIA FIRMA

- Rilevazione parametri critici
- Pesate di materie prime
- Carichi di materie prime
- In process control
- Riconciliazione delle etichette
- Esecuzione di calcoli

## Significato

- Risiede nell'importanza di avere un DOPPIO CONTROLLO
- La verifica e la registrazione di un parametro critico è fondamentale per garantire il controllo del processo/metodo analitico e quindi la qualità del prodotto.
- Assicura la corretta esecuzione di una operazione o del corretto controllo di un parametro e quindi la QUALITA'



# Q7 Good Manufacturing Practice

## Significato

- Il controllo da parte di due persone permette di ridurre la possibilità di errore

## Anomalie (non conformità)

- Comunicata IMMEDIATAMENTE al proprio superiore;
- REGISTRATA sul foglio di fabbricazione.



# Q7 Good Manufacturing Practice

## Anomalie (non conformità)

- consente di individuare, anche in un secondo tempo, la causa di un eventuale difettosità del prodotto;
- Il Controllo Qualità ha tutte le informazioni necessarie per approvare il lotto;

## Controllo Qualità

- Sovrintende il rilascio del lotto
  - Il prodotto ha superato tutti i test previsti (chimici e biologici);
  - Il processo di fabbricazione è stato eseguito correttamente



# Q7 Good Manufacturing Practice

## Controllo Qualità

- In fase di revisione il Controllo Qualità deve venire a conoscenza della VERA storia del lotto;
- Egli è responsabile, in caso di fuori specifica, di condurre un'indagine per ricostruire le cause dell'anomalia ed evitare che si ripeta;
- Lo scambio di informazioni fra CQ e Produzione è fondamentale.



«Lo scambio di informazioni può avvenire solo se sul foglio di fabbricazione vengono riportati fedelmente i valori dei parametri di processo e se qualsiasi anomalia od evento imprevisto verificatosi durante la lavorazione viene registrato sul foglio di fabbricazione»

# Q7 Good Manufacturing Practice

## Pulizia delle apparecchiature

- E' indispensabile per evitare la contaminazione crociata;
- Deve essere effettuata secondo PROCEDURE SCRITTE ed APPROVATE DAL CQ e da PRODUZIONE;
- Le operazioni di pulizia devono essere REGISTRATE; FIRMATE e DATATE



# Q7 Good Manufacturing Practice

## Contaminazione crociata

- E' l'inquinamento di un prodotto in un altro;

### Causata da possibili:

- Attrezzature sporche del prodotto lavorato precedentemente;
- Lavorazioni contemporanee di prodotti diversi



# Q7 Good Manufacturing Practice

## Stato delle apparecchiature

- Deve essere sempre indicato lo stato della apparecchiatura:
  - In uso (per lavorazione, bonifica o messa a riposo);
  - Bonificato;
  - Stand by;
  - Manutenzione;
  - Se è in lavorazione deve essere presente il foglio di fabbricazione.



# Definizione di convalida

Cioè in forma scritta



Non si parla di  
certezza  
assoluta

Convalidare un processo significa stabilire una evidenza documentale che fornisca un elevato grado di assicurazione che un processo specifico produrrà in modo consistente un prodotto conforme alle sue predeterminate specifiche e caratteristiche di qualità

(definizione tradotta dalle «Validation Guidelines» dell'FDA del maggio 1987)

In modo costante  
e ripetitivo

Fissate prima, non aggiustate  
in base ai risultati

# Definizione di convalida

- Consiste nella pianificazione e nella esecuzione di un programma di verifiche e prove per dimostrare l'adeguatezza e la riproducibilità del processo/analisi.
- Durante la convalida le macchine, gli impianti, gli strumenti, il processo e gli uomini sono sottoposti ad una sfida per dimostrare che il loro insieme funziona in modo adeguato e riproducibile.



# Definizione di convalida

## Concetti significativi:

- Evidenza documentale (*documented evidence*) cioè in forma scritta;
- Elevato grado di assicurazione (*high degree of assurance*) non si parla di certezza assoluta;
- In modo consistente (*consistently*) cioè in modo costante e ripetitivo;
- Predeterminate (*pre-determined*) cioè fissate prima, non aggiustate in base ai risultati;



# Definizione di convalida

## Concetti significativi:

- **IQ (Qualificazione della Installazione):** Controllare e documentare che il sistema in esame risponda alle specifiche predefinite e che sia stato installato correttamente.
- **OQ (Qualificazione dell'Operatività):** Controllare e documentare che tutte le funzionalità critiche del sistema in esame rispettino i criteri di accettazione stabiliti.
- **PQ (Qualificazione delle Prestazioni):** Controllare e documentare che il sistema in esame sia in grado di raggiungere e mantenere le prestazioni prestabilite nelle reali condizioni di impiego.



# Definizione di convalida

## Manutenzione e metrologia:

- Assicura il mantenimento della efficacia e della funzionalità degli strumenti critici per il controllo del processo, attraverso il controllo della taratura degli stessi.
- Questo viene effettuato utilizzando strumenti che siano stati preventivamente a loro volta tarati secondo procedure riferibili a standard ufficiali (SIT, sistema italiano di taratura, sistemi di riferibilità di altri paesi europei, NIST, ecc. )



# Summary



- Concetto di Qualità
- Ruolo dell'operatore nell'assicurare la qualità
- Importanza dell'addestramento
- Modalità di compilazione della documentazione
- Controllo Qualità
- Importanza della pulizia
- Convalida
- Manutenzione