

# 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

# Q7 Good Manufacturing Practice

## GESTIONE DELLA QUALITA'

### 1. Principi

- La qualità è responsabilità di tutto il personale coinvolto nella sintesi del prodotto;
- Ogni step deve essere stabilito, documentato, e implementato in maniera effettiva;
- Il Sistema di qualità deve essere regolato attraverso una struttura organizzata;
- Sono necessarie procedure, processi, risorse per mettere in piedi le attività che assicurino che l'API soddisfi le specifiche per la qualità e la purezza;
- Tutte le attività collegate devono essere definite e documentate;
  
- La Quality Unit (QU) deve essere indipendente dalla produzione, facendo capo al Quality Assurance (QA) e al Quality Control (QC)
- La Persona autorizzata al rilascio degli intermedi e degli APIs deve essere specificata (QP)

# Q7 Good Manufacturing Practice



## GESTIONE DELLA QUALITA'

### 1. Principi

- Tutte le attività legate agli aspetti di qualità devono essere registrate nel momento dell'esecuzione;
- Ogni deviazione dalle procedure stabilite deve essere documentata e spiegata;
- Le deviazioni critiche devono essere investigate; l'investigazione e la sua conclusione deve essere documentata.
- Nessun materiale può essere rilasciato o usato prima che abbia completato in maniera soddisfacente tutto l'iter di controllo della QU;
- Possono essere redatte procedure per definire le responsabilità e far fronte alle ispezioni da parte del regolatorio.

# Q7 Good Manufacturing Practice



## QUALITY UNIT

- E' coinvolta in tutti gli aspetti di qualità del prodotto (intermedi e prodotti finite);
- Revisiona e approva tutta la documentazione correlata;
- Le responsabilità principali non possono essere delegate ed includono:
  - Rilascio o respingimento di tutti gli APIs;
  - Rilascio o respingimento di tutti gli intermedi di processo;
  - Rilascio o respingimento.
- Stabilisce un Sistema di rilascio o respingimento delle materie prime, intermedi, confezionamento ed etichettatura;
- Revisiona completamente il foglio di fabbricazione e I risultati analitici del laboratorio controllo qualità prima del rilascio dell'API nel mercato;

# Q7 Good Manufacturing Practice

## QUALITY UNIT

- Si assicura che le deviazioni critiche siano investigate e risolte;
- Approva tutte le specifiche e le istruzioni operative;
- Approva tutte le procedure che hanno impatto sulla qualità di intermedi e APIs;
- Si assicura che gli audit interni (self-inspections) vengano eseguiti;
- Approva i change che possono avere impatto potenziale sulla qualità degli intermedi e degli API;
- Revisiona e approva i protocolli e i report di qualifica
- Si assicura che i reclami siano investigate e risolti;
- Supervisiona la documentazione della strumentazione critica per il processo;
- Si assicura che i materiali vengano testati e i risultati vengano documentati;
- Si assicura che ci siano dati di stabilità per supportare le date di retest e scadenza;
- Si assicura che le condizioni di conservazione degli intermedi e degli API siano appropriate.

# Q7 Good Manufacturing Practice

## REPARTO PRODUZIONE

- Prepara e revisiona, approva e distribuisce le istruzioni per la preparazione degli intermedi e degli APIs in accordo alle procedure;
- Produce APIs e intermedi in osservanza alle pre-approvate procedure;
- Revisiona tutti I fogli di fabbricazione assicurandosi che siano completi e siglati;
- Si assicura che tutte le deviazioni vengano investigate e valutate;
- Si assicura che la strumentazione venga pulita e disinfettata;
- Si assicura che tutte le calibrazioni vengano eseguite nei tempi previsti;
- Valuta tutti i change coinvolti nel processo e nella strumentazione;
- Si assicura che la strumentazione venga qualificata.

# Q7 Good Manufacturing Practice



## Product quality review

- La revisione periodica della qualità deve essere effettuata con l'obiettivo di verificare la consistenza del processo;
- La revisione deve essere fatta e documentata annualmente includendo:
  - in-process control critici (IPC)
  - I risultati dei test critici per gli API;
  - La revisione di tutti i lotti che non hanno rispettato le specifiche previste;
  - La revisione di tutte le deviazioni critiche e le relative investigazioni;
  - Change controls effettuati nel processo e nei metodi analitici;
  - I risultati del programma di monitoraggio sulla stabilità del prodotto;
  - Reclami, Respinti, Richiami dal mercato.

# Q7 Good Manufacturing Practice



## Personale qualificato

- Deve esserci un adeguato numero di persone con un determinato livello di istruzione, esperienza professionale per svolgere il e supervisionare la realizzazione degli APIs e degli eventuali intermedi;
- Le responsabilità del personale devono essere definite e riportate per iscritto in un job profile;
- L'addestramento deve essere periodico e condotto da persone qualificate che ricoprano, al minimo, le operazioni specifiche che gli operatori devono eseguire;
- La registrazione dei training deve essere mantenuta e i training vanno rivisti periodicamente.



# Q7 Good Manufacturing Practice



## IGIENE

- Il personale deve indossare abiti puliti e idonei alle attività che devono svolgere;
- Gli indumenta vanno cambiati in maniera appropriata relativamente alle mansioni svolte;
- Ulteriori apparecchi di protezione, come protezione per la faccia, la testa, le mani, devono essere utilizzati quando necessary, per proteggere gli intermedi e gli APIs dalle eventuali contaminazioni;
- Il personale deve evitare il diretto contatto con gli intermedi e gli APIs;
- Devono esserci zone dedicate ai fumatori, sale mensa e in generale locali che separino queste attività dagli impianti;
- Persone con malattie in corso o con lesioni su superfici del corpo esposte non possono partecipare alle attività che riguardano la fabbricazione degli APIs;

# Q7 Good Manufacturing Practice



## **CONSULENTI**

- I consulenti coinvolti nella realizzazione degli intermedi e degli APIs devono avere un livello formativo, esperienza e professionalità per svolgere il ruolo per cui sono investiti;

## **STRUTTURE**

- Gli edifici destinati alla produzione degli APIs devono essere assegnati e costruiti con criteri che rispondano alle esigenze di produttività, pulizia e ottimizzazione degli spazi in modo da facilitare anche le operazioni di manutenzione e la produzione in generale;
- Le aree devono essere organizzate per minimizzare potenziali contaminazioni;
- Una volta stabilite le specifiche microbiologiche le aree devono essere definite per limitare l'esposizione da possibili contaminanti;
- Se la strumentazione ha un adeguato Sistema di protezione può anche essere disposta esternamente agli edifici;

# Q7 Good Manufacturing Practice



## STRUTTURE

Devono essere definite le aree e le strutture per le seguenti esigenze:

- Ricevimento, identificazione, campionamento e quarantena dei materiali in ingresso, di quelli in attesa di rilascio o di quelli respinti;
- Quarantena prima del rilascio degli intermedi e degli APIs;
- Campionamento di intermedi e APIs;
- Stoccaggio e rilascio dei materiali;
- Operazioni di produzione, imballaggio e etichettatura.

Le aree destinate ai laboratori devono trovarsi in zone dello stabilimento generalmente separate dalle aree produttive.

# Q7 Good Manufacturing Practice



## ACQUA

- Tutte le utenze che hanno impatto sulla qualità del prodotto (vapore, gas, aria compressa, liquidi refrigeranti o riscaldanti, ventilazione forzata e aria condizionata) devono essere convalidate e controllate
- Dove necessari devono essere predisposte ventilazione adeguata, sistemi di filtrazione dell'aria; tali sistemi devono essere studiati e realizzati per minimizzare il rischio di contaminazione e devono includere sistemi di controllo della pressione dell'aria, microbi, se necessario, polveri, umidità, temperature nei diversi livelli di produzione;
- Devono essere predisposti sistemi alternativi che assicurino il ripristino o il mantenimento delle operazioni durante il ciclo produttivo.

# Q7 Good Manufacturing Practice



## ACQUA

L'acqua utilizzata nella fabbricazione di un API deve rispondere a certi criteri in modo tale da essere utilizzabile per l'uso a cui è destinata.

- L'acqua di processo deve al minimo, rispondere ai criteri previsti dal ,le line guida del World Health Organization (WHO) per le acque potabili e di qualità;
- Se l'acqua potabile è insufficiente ad assicurare la qualità dell'API bisogna impiegare un grado superiore, in modo da assicurare la rispondenza Chimica e/o microbiologica alle specifiche (proprietà chimico/fisiche, conta microbiologica, endotossine batteriche)specifications are called;
- Il processo di trattamento delle acque deve essere convalidato e monitorato con appropriate limiti di controllo;
- Qualora l'acqua non sterile utilizzata per la sintesi di un API non sterile, debba poi essere impiegata per produrre un prodotto sterile, è necessario un controllo chimico e microbiologico accurate.

# Q7 Good Manufacturing Practice

## Equipement di produzione

- Tutte le apparecchiature destinate alla produzione del principio attivo devono essere correttamente dimensionate e progettate per l'uso a cui sono destinate;
- Devono essere costruite con materiali idonei in modo da non alterare le materie prime impiegate, gli intermedi e i prodotti finali;
- Devono essere utilizzate solo per le operazioni per cui sono state convalidate;
- Tutte le sostanze associate all'uso dell'apparecchiatura devono essere confinate in modo da non entrare in contatto con il contenuto interno;
- Se sono previste operazioni di apertura e chiusura, bisogna avere sistemi di campionamento o trasferimento che assicurino la non contaminazione dei prodotti.