

# 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**

Teams

### ❖ **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

# ICH Q3A-D: IMPUREZZE



## Contenuti

- Aspetti chimici: classificazione e identificazione delle impurezze, creazione dei report, specifiche relative e discussione delle procedure analitiche (vedi Q2 e Q14);
- Aspetti di sicurezza: linee guida specifiche per gestire quelle impurezze che non sono presenti o che lo sono a bassissimi livelli, nei lotti usati nei test di tossicità e negli studi clinici.

# Q3A-D IMPUREZZE

## CLASSIFICAZIONE

1. Impurezze organiche (di processo e sottoprodotti del principio attivo);
2. Impurezze inorganiche;
3. Solventi residui

Le impurezze **organiche** possono formarsi durante il processo di sintesi e/o durante la conservazione; possono essere identificate o non identificate, volatili o non volatili ed includono:

- Materie prime
- Sottoprodotti
- Intermedi
- Prodotti di degradazione
- Reagenti
- Leganti
- Catalizzatori

# Q3A-D IMPUREZZE



## CLASSIFICAZIONE

1. Impurezze organiche (di processo e sottoprodotti del principio attivo);
2. Impurezze inorganiche;
3. Solventi residui

Le impurezze **inorganiche** sono legate al processo di sintesi; sono normalmente conosciute ed identificate; includendo:

- Reagenti
- Catalizzatori
- Metalli pesanti
- Residui metalli vari
- Sali inorganici
- Altri materiali come residui di filtri, carbone

# Q3A-D IMPUREZZE



## CLASSIFICAZIONE

1. Impurezze organiche (di processo e sottoprodotti del principio attivo);
2. Impurezze inorganiche;
3. Solventi residui

I **solventi residui** possono essere organici e inorganici; vengono utilizzati come veicolo delle sintesi, per la preparazione di soluzioni e sospensioni; generalmente si tratta di impurezze con una tossicità nota e i controlli sono ottenuti seguendo linee guida consolidate.

# Q3A-D IMPUREZZE

## Concetti chiave

- La domanda di registrazione deve includere prove documentate che le procedure analitiche siano convalidate e idonee per l'individuazione e la quantificazione delle impurezze;
- Fattori tecnici (ad esempio capacità di produzione e metodologia di controllo) possono essere considerati come parte della giustificazione per la selezione di soglie alternative basate sull'esperienza di fabbricazione per il processo proposto.
- L'uso di tecniche di scarsa precisione (ad esempio cromatografia su strato sottile) può essere accettabile ove giustificato e adeguatamente convalidato;
- Le differenze nelle procedure analitiche utilizzate durante lo sviluppo e quelle proposte per il prodotto commerciale dovrebbero essere discusse nella domanda di registrazione.

# Q3A-D IMPUREZZE

## Concetti chiave

- Il limite di quantificazione per la procedura analitica, su una determinata impurezza non deve essere superiore alla soglia che è stata dichiarata.
- Le impurezze organiche possono essere misurati mediante una varietà di tecniche, comprese quelle che confrontano una risposta analitica contro quella di uno standard di riferimento appropriato o contro la risposta della stessa sostanza farmacologica;
- Gli standard di riferimento utilizzati nelle procedure analitiche per il controllo delle impurezze devono essere valutati e caratterizzati in base agli usi previsti;

# Q3A-D IMPUREZZE

## Concetti chiave

- Nei casi in cui i fattori di risposta della sostanza farmaceutica e dell'impurezza relativa non siano confrontabili, questa pratica può essere ancora appropriata, a condizione che venga applicato un fattore di correzione o che le impurezze vengano sovrastimate;
- I criteri di accettazione e le procedure analitiche utilizzate per stimare le impurezze identificate o non identificate possono essere basate su ipotesi analitiche (ad es. risposta del rivelatore equivalente).



# Q3A-D IMPUREZZE

## Concetti chiave

- I risultati analitici devono essere forniti per tutti i lotti di APIs utilizzati per i test clinici, di sicurezza e di stabilità, nonché per i lotti rappresentativi del processo commerciale proposto;
- I risultati quantitativi devono essere presentati numericamente e non in termini generali come "rispetta", "soddisfa il limite", ecc.
- Qualsiasi impurezza presente ad un livello maggiore della soglia e le impurezze totali osservate in questi lotti devono essere riportate con le procedure analitiche indicate;
- Sotto l'1,0%, i risultati dovrebbero essere riportati a due cifre decimali (ad es. 0,06%, 0,13%); per un valore pari o superiore all'1,0%, i risultati devono essere riportati con una cifra decimale (ad es. 1,3%);

# Q3A-D IMPUREZZE

## Concetti chiave

- I risultati dovrebbero essere arrotondati usando regole convenzionali;
- Si consiglia una tabulazione dei dati (ad esempio, foglio di calcolo);
- Le impurezze dovrebbero essere designate in base ad un codice identificativo o all'appropriato descrittore, ad esempio il tempo di ritenzione.
- Se viene proposta una soglia di segnalazione più elevata, bisogna giustificarla in maniera appropriata;
- Tutte le impurezze con un contenuto superiore alla soglia di segnalazione devono essere sommate e riportate come impurezze totali.

# Q3A-D IMPUREZZE

## Procedure analitiche

- Quando le procedure analitiche cambiano rispetto a quelle utilizzate nelle fasi di sviluppo, i risultati riportati devono essere collegati alla procedura utilizzata, con le appropriate informazioni di convalida fornite;
- Dovrebbero essere forniti cromatogrammi rappresentativi sulla base degli studi di convalida analitica, che mostrano separazione e rilevabilità delle impurezze (ad es. su campioni arricchiti);
- Dovrebbero essere indicati gli altri test sulle impurezze che vengono eseguiti di routine che a loro volta possono fungere da profili di impurezze rappresentativi;
- Il richiedente deve garantire che siano disponibili profili completi di impurezze (ad es. Cromatogrammi) di singoli lotti, se richiesti.

# Q3A-D IMPUREZZE

## Report

Per ogni lotto del principio attivo la relazione deve includere:

- Identità e dimensioni del lotto;
- Data di produzione;
- Sito di produzione;
- Processo produttivo;
- Contenuto di impurezze, singole e totali;
- Uso a cui sono destinati i lotti;
- Riferimento alla procedura analitica utilizzata.

# Q3A-D IMPUREZZE

## Lista delle impurezze nella specifica

- Le specifiche per una nuova sostanza farmaceutica dovrebbero includere un elenco di impurezze;
- Gli studi di stabilità, gli studi di sviluppo chimico e le analisi di routine dei lotti possono essere utilizzati per prevedere come le impurezze possono variare nel prodotto commerciale;
- La selezione delle impurezze nella nuova specifica della sostanza farmaceutica dovrebbe essere basata sulle impurezze presenti nelle partite prodotte dal processo proposto;
- Le singole impurezza con specifici criteri di accettazione inclusi nelle specifiche per sono indicate come "impurezze specificate" in questa linea guida;
- Le impurezze specificate possono essere identificate o non identificate.

# Q3A-D IMPUREZZE

## Lista delle impurezze nella specifica

- dovrebbe essere presentata una motivazione per l'inclusione o l'esclusione di impurezze nella specifica;
- questa logica dovrebbe includere una discussione sui profili di impurezze osservati nei lotti di sicurezza e sviluppo clinico, insieme con una valutazione del profilo di impurezza dei lotti fabbricati dal processo commerciale proposto;
- le impurezze identificate specificate dovrebbero essere incluse insieme a impurezze non identificate specificate che si ritiene siano presenti a un livello superiore alla soglia di identificazione indicata di seguito:

Dose massima giornaliera	Soglia riportata	Soglia di identificazione	Soglia convalidata
≤ 2 g / giorno	0,05 %	0,10 %	0,15 %
> 2 g / giorno	0,03 %	0,05 %	0,05 %

# Q3A-D IMPUREZZE

## Lista delle impurezze nella specifica

- per le impurezze non identificate, la procedura utilizzata e le ipotesi formulate per stabilire il livello dell'impurezza stessa dovrebbero essere chiaramente indicate;
- le impurezze specificate e non identificate devono essere indicate con un'apposita etichetta descrittiva di tipo qualitativo (ad esempio "non identificata", "non identificata con limite relativo di 0,9");
- dovrebbe essere incluso un criterio generale di accettazione non superiore ( $\leq$ ) alla soglia di identificazione per qualsiasi impurezza non specificata e per le impurezze totali.

# Q3A-D IMPUREZZE

## Criteria di accettazione

- I criteri di accettazione non dovrebbero essere superiori al livello che può essere giustificato dai dati sulla sicurezza e dovrebbero essere coerenti con il livello raggiungibile dal processo di fabbricazione e la capacità analitica;
- Laddove non vi siano problemi di sicurezza, i criteri di accettazione delle impurezze dovrebbero essere basati sui dati generati sulle partite della nuova sostanza farmaceutica prodotta dal processo commerciale proposto, garantendo sufficiente margine per trattare la normale produzione, la variazione analitica e le caratteristiche di stabilità;
- Sebbene siano previste normali variazioni di produzione, variazioni significative nei livelli di impurezza da lotto a lotto possono indicare che il processo di produzione dell'API non è adeguatamente controllato e convalidato (vedere Linea guida ICH Q6A sulle specifiche, Albero decisionale n. criterio di accettazione per un'impurezza specificata in una nuova sostanza farmaceutica).



# Q3A-D IMPUREZZE

## Criteria di accettazione

- L'uso di due cifre decimali per le soglie non indica necessariamente la precisione dei criteri di accettazione per le impurezze specificate e le impurezze totali.
- ❖ In sintesi, la nuova specifica dovrebbe includere, ove applicabile, il seguente elenco di impurezze:
  - Impurezze organiche (identificate e non identificate; qualsiasi impurezza non specificata con un criterio di accettazione non superiore ( $\leq$ ) alla soglia di identificazione;
  - Impurezze totali;
  - Solventi residui;
  - Impurezze inorganiche.

# Q3A-D IMPUREZZE

## Convalida delle impurezze

- La qualifica è il processo di acquisizione e valutazione dei dati che stabilisce la sicurezza biologica di una singola impurezza o un dato profilo di impurezza ad un livello specifico.
- Il richiedente deve fornire una motivazione per stabilire i criteri di accettazione delle impurezze che includano considerazioni sulla sicurezza;
- Il livello di qualsiasi impurezza presente in una nuova sostanza farmaceutica che sia stata adeguatamente testata in studi di sicurezza e/o clinici, potrebbe essere considerato qualificato;
- Le impurezze che sono anche metaboliti presenti negli studi sugli animali e/o sull'uomo sono generalmente considerate qualificate.

# Q3A-D IMPUREZZE

## Convalida delle impurezze

- Il livello di un'impurezza qualificata superiore a quella presente nell'API può anche essere giustificato sulla base della quantità effettiva di impurezza somministrata in precedenti studi pertinenti sulla sicurezza;
- Se i dati non sono disponibili per qualificare il criterio di accettazione proposto per un'impurezza, gli studi per ottenere tali dati possono essere appropriati quando le soglie di convalida usuali fornite sono superiori a quelli riportati nella tabella precedente;
- Le proposte di soglie alternative devono essere prese in considerazione caso per caso;

# Q3A-D IMPUREZZE

## Convalida delle impurezze

- L'albero decisionale per l'identificazione e la qualifica (vedi slide n°16) descrive considerazioni per la qualifica delle impurezze quando vengono superate le soglie;
- In alcuni casi, ridurre il livello di impurezza a non più della soglia può essere più semplice che fornire dati di sicurezza;
- In alternativa, potrebbero essere disponibili dati adeguati nella letteratura scientifica per qualificare un'impurezza nota; in caso contrario, dovrebbero essere presi in considerazione ulteriori test di sicurezza;
- Gli studi ritenuti appropriati per convalidare un'impurezza dipenderanno da una serie di fattori, tra cui la popolazione di pazienti, la dose giornaliera, la via e la durata della somministrazione del farmaco. Tali studi possono essere condotti sulla nuova sostanza farmaceutica contenente le impurezza da controllare, sebbene a volte gli studi che utilizzano impurezze isolate possano essere appropriati.

# Q3A-D IMPUREZZE

## Glossario

- Studi sullo sviluppo chimico: studi condotti per ampliare, ottimizzare e convalidare il processo di produzione di una nuova sostanza farmaceutica;
- Materiale di partenza: materiale utilizzato nella sintesi di una nuova sostanza farmaceutica incorporata come elemento nella struttura di una sostanza intermedia e/o della nuova sostanza farmaceutica. I materiali di partenza sono normalmente disponibili in commercio e hanno proprietà chimiche e fisiche definite con struttura nota;
- Reagente: una sostanza diversa da un materiale di partenza, intermedio o solvente utilizzato nella produzione di una nuova sostanza farmaceutica;
- Solvente: un liquido inorganico o organico utilizzato come veicolo per la preparazione di soluzioni o sospensioni nella sintesi di una nuova sostanza farmaceutica;

# Q3A-D IMPUREZZE

## Glossario

- Impurezza: qualsiasi componente della nuova sostanza farmaceutica che non è l'entità chimica definita come il principio attivo;
- Impurezza identificata: impurezza per la quale è stata ottenuta una caratterizzazione strutturale;
- Impurezza non identificata: impurezza per la quale non è stata raggiunta una caratterizzazione strutturale e che è definita unicamente da proprietà analitiche qualitative (ad es. tempo di ritenzione cromatografico);
- Impurezza specificata: un'impurità che è elencata singolarmente e limitata con uno specifico criterio di accettazione nella nuova specifica della sostanza farmaceutica. Un'impurità specificata può essere identificata o non identificata.
- Impurezza non specificata: impurezza limitata da un criterio generale di accettazione, ma non individualmente elencata con il proprio specifico criterio di accettazione, nella specifica della sostanza farmaceutica;

# Q3A-D IMPUREZZE

## Glossario

- Impurezza enantiomerica: un composto con la stessa formula molecolare dell'API che differisce nella disposizione spaziale degli atomi all'interno della molecola ed è un'immagine speculare non sovrapponibile;
- Impurezza potenziale: un'impurezza che teoricamente può sorgere durante la produzione o lo stoccaggio; può o non può effettivamente apparire nella nuova sostanza farmaceutica;
- Profilo di purezza: una descrizione delle impurezze identificate e non identificate presenti nel principio attivo;
- Contaminante estraneo: impurezza derivante da qualsiasi fonte estranea al processo di produzione;

# Q3A-D IMPUREZZE

## Glossario

- Forme polimorfiche: diverse forme cristalline della stessa sostanza medicinale: questi possono includere solvatazione o prodotti di idratazione (noti anche come pseudo-polimorfi) e forme amorfe;
- Soglia di identificazione: un limite superiore (>) a cui deve essere identificata un'impurezza;
- Soglia di qualifica: un limite superiore (>) che deve essere qualificato per l'impurezza in questione;
- Soglia di segnalazione: un limite superiore (>) a cui deve essere riferita un'impurezza. La soglia di segnalazione è la stessa del livello di segnalazione in Q2B.
- Convalida: il processo di acquisizione e valutazione dei dati che stabilisce la sicurezza biologica di una singola impurezza o un dato profilo di impurezza al livello o ai livelli specificati;



# Q3A-D IMPUREZZE



L'impurezza è maggiore della soglia di identificazione?

SI NO

Struttura identificata?

Nessun'altra Azione

NO

SI

Ci sono rischi rilevanti per l'uomo?

SI

Riduzione ai limiti di sicurezza

NO

Riduzione a valori  $\leq$  della soglia di identificazione?

SI

Nessun'altra Azione

NO

Eventuali effetti avversi clinicamente rilevanti?

SI

Effettuare la qualifica

NO

Effettuare la qualifica

SI

Riduzione a valori  $\leq$  della soglia di qualifica?

SI

Maggiore della soglia di qualifica?

NO

Nessun'altra Azione

# Q2A Qualifica delle procedure analitiche



## Procedure analitiche

1. Test di identificazione;
2. Test quantitativi per il contenuto delle impurezze;
3. Test limite per il controllo delle impurezze;
4. Prove quantitative dell'API in campioni di sostanze o prodotti farmaceutici.

## Metodo d'analisi:

- Descrive il modo in cui deve essere effettuata un'analisi;
- Deve descrivere in dettaglio tutti i passaggi necessari all'esecuzione di ogni test analitico;
- Deve riportare il procedimento di preparazione del campione, dello standard di riferimento e dei reagenti, l'allestimento della sequenza analitica, le curve di calibrazione, le formule di calcolo ed i criteri di accettabilità di un risultato.