



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# CONTROLLO DI QUALITA' DEI FARMACI INDUSTRIALI

Ass. Prof. Massimiliano Pio di Cagno

10/03/2025



## RECAP SEMINARIO 1 (27/09/24)

- Tutto Chiaro?
- Domande?



<https://www.anesthesiologynews.com/Online-First/Article/05-22/FDA-Approves-Veklury-First-COVID-19-Treatment-for-Young-Children/66832hes-ogst>

## OGGETTI FORMATIVI

Nell'ambito della produzione industriale di farmaci, lo studente deve essere in grado di:

- Descrivere il sistema di gestione qualità nei suoi aspetti di Buone Pratiche di Fabbricazione (Good Manufacturing Practice – GMP) e Controllo qualità;
- Descrivere cosa si intende con SOP e produrre esempi concreti
- Contestualizzare il ruolo del personale, delle aree produttive nel quadro GMP europeo
- Contestualizzare il ruolo della documentazione nel quadro GMP europeo
- Riflettere sull'interconnessione tra GMP e Ph. Eur. Nell'ambito della Gestione del controllo Qualità dei prodotti farmaceutici
- Descrivere le linee generali del processo autoregolativo HACCP e specificare per quali prodotti si applica

3

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



## RILEVANZA DEL CONTROLLO DI QUALITA'

**Allarme Pseudomonas aeruginosa nel collirio:  
"È un batterio super resistente, ha già causato  
diversi casi di cecità e 3 morti"**



di 30science per Il Fatto | 31 MARZO 2023

<https://www.ilfattoquotidiano.it/2023/03/31/allarme-pseudomonas-aeruginosa-nel-collirio-e-un-batterio-super-resistente-ha-gia-causato-diversi-casi-di-cecita-e-3-morti/7216236/>

NBC NEWS

Almost 70 infections linked to recalled eyedrops in 16 states, CDC says

SHARE & SAVE

HEALTH NEWS

### Almost 70 infections linked to recalled eyedrops in 16 states, CDC says

The bacterium *Pseudomonas aeruginosa*, which mutated over time to evade most tests, had not been found in the U.S. until last year.



<https://www.nbcnews.com/health/health-news/recalled-eyedrops-causing-blindness-know-drug-resistant-bacteria-cna/78541>



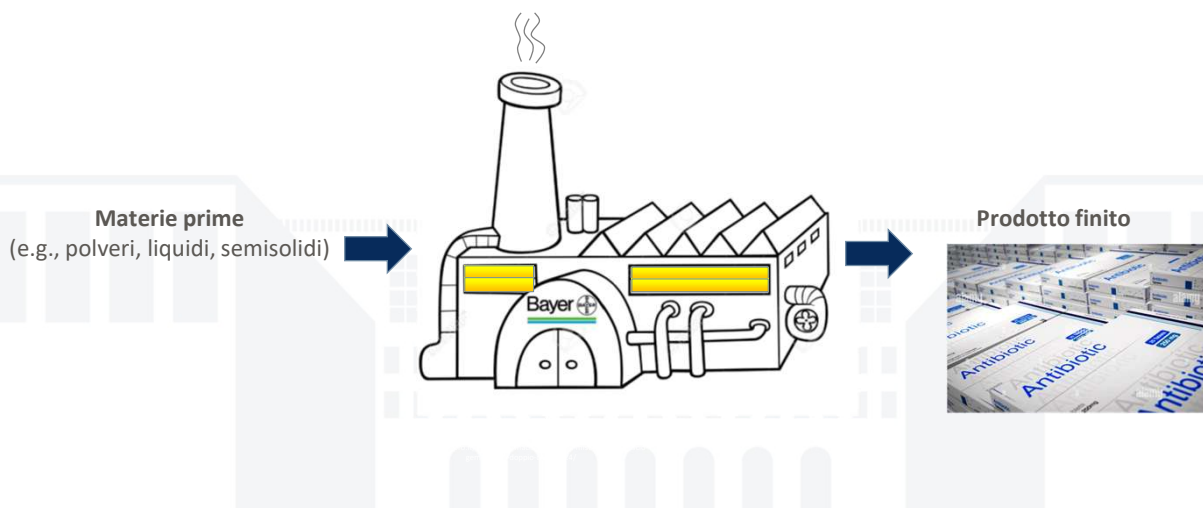
GLOBAL PHARMA HEALTHCARE

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs



4

## IL PROCESSO DI PRODUZIONE DEL FARMACO



5

## IL PROCESSO DI PRODUZIONE DEL FARMACO



6

## NORME DI BUONA E CORRETTA FABBRICAZIONE (GMP)

GMP: *Good Manufacturing Practices*

Le norme di buona (e corretta) fabbricazione sono un insieme di linee guida in base alle quali vengono prodotti i farmaci (in Europa si usa il termine «medicine»)

### EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines



7

## EUDRALEX-VOLUME 4



- Non sono regole ma linee guida (istruzioni non vincolanti)
- Legislazione Europea: EudraLex –Volume 4 Linee guida sulle buone pratiche di fabbricazione (GMP);
- Legislazione americana: linee guida FDA;
- **Le 5 P:** Prodotti, Processi, Locali e Attrezzature («*Premises&Equipment*»), Procedure, Persone;
- Le GMP hanno lo scopo di standardizzare la procedura e ridurre al minimo il rischio nella produzione farmaceutica

8

## PROCEDURE VS REGOLAMENTI: ESEMPIO PRATICO



Montaggio sedia «JUL»

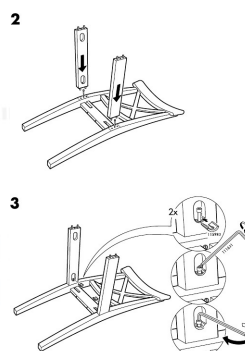
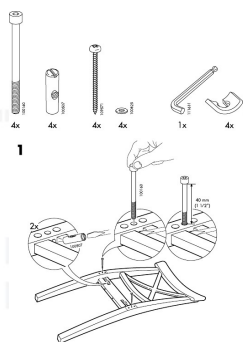


Controllo di qualità



## PROCEDURE VS REGOLAMENTI: ESEMPIO PRATICO

Le procedure di montaggio Ikea (istruzioni) non sono obbligatorie, ma riducono il rischio di ottenere un prodotto fallace che non superi il controllo qualità



Seguo delle procedure pedissequamente

## PROCEDURE VS REGOLAMENTI: ESEMPIO PRATICO



Montaggio sedia INGOLF  
Secondo GMP



Controllo di qualità



Utilizza dei  
regolamenti (a  
norma di legge) per  
valutare la qualità del  
prodotto

Montaggio sedia INGOLF  
Senza procedure



11

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

## EUDRALEX-VOLUME 4

### Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

#### •Capitolo 1 - Sistema di Qualità Farmaceutica

#### •Capitolo 2 - Personale

#### •Capitolo 3 - Locali e attrezzature

#### •Capitolo 4 - Documentazione

#### •Capitolo 5 - Produzione

#### •Versione precedente

#### •Capitolo 6 - Controllo di qualità

#### •Capitolo 7 - Attività esternalizzate

#### •Capitolo 8 - Reclami e richiamo del prodotto

#### •Capitolo 9 - Autoispezione

12

[https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en)

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

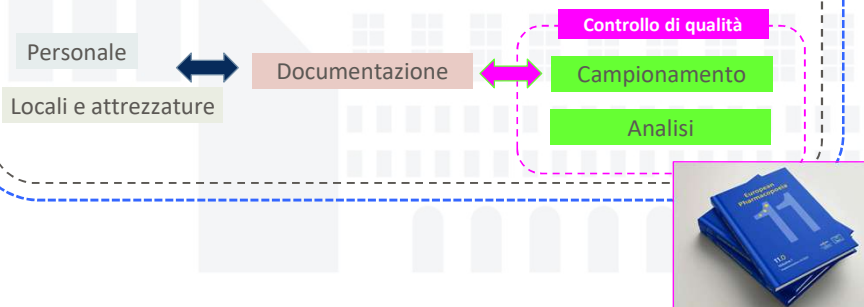
## CAPITOLO 1. SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITÀ

### Sistema di gestione qualità

*Sistema regolatorio, adottato dall'azienda produttrice, per garantire che la qualità del prodotto farmaceutico finito rispecchi le normative di legge*

#### GMP

*Strumento implementativo del Sistema di gestione qualità*



Le GMP sono un insieme di linee guida atte ad assicurare che i ci sia monitoraggio e la documentazione secondo gli standard di qualità appropriati per l'uso previsto e come richiesto dall'autorizzazione all'immissione in commercio, dall'autorizzazione alla sperimentazione clinica o dalle specifiche del prodotto.

## PROCEDURE OPERATIVE STANDARD (SOP)

- Le procedure operative standard («Standard Operating Procedures» SOP) sono un insieme di istruzioni dettagliate molto importanti per sistematizzare un processo.



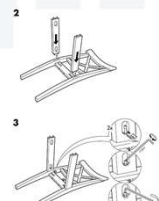
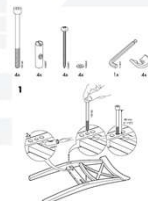
### SOP per la scrittura delle istruzioni di montaggio

Pagina 1 deve contenere la lista degli attrezzi da usare, le indicazioni di sicurezza e i numeri di pronto intervento

- Pagina 2 deve contenere la lista delle viti, bulloni e tasselli...

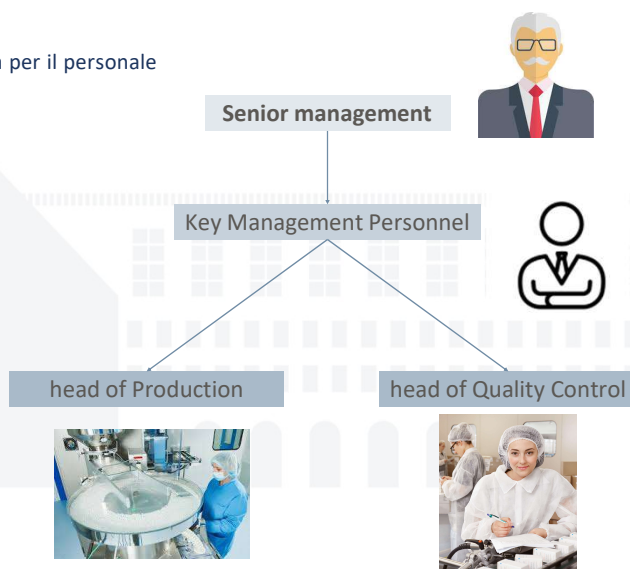


Le istruzioni di montaggio del mobile sono un esempio di SOP operative



## CAPITOLO 2. IL PERSONALE

- Gerarchia suggerita per il personale



È buona norma descrivere la gerarchia del personale attraverso una SOP dedicata

- Qualifiche minime per assegnazione ruolo
- Descrizione compiti di ruolo
- Catena gerarchica
- ....

15

## CAPITOLO 3. LOCALI E ATTREZZATURE



- I locali e le attrezzature devono essere ubicati, progettati, costruiti, adattati e mantenuti in modo da adattarsi alle operazioni da svolgere. Sono definite 4 zone ben definite e con direttive specifiche

### Zona Produttiva

- Garantire basso rischio di contaminazione e cross-contaminazione
- Controllo dell'illuminazione e dell'umidità
- Solo personale autorizzato deve avere accesso

È buona norma descrivere la pianta organizzativa tramite un SOP dedicata



Zona produttiva

Zona controllo qualità

Zona di stoccaggio/magazzino

Zone ausiliare (e.g., zona relax)

16

## CAPITOLO 4. DOCUMENTAZIONE



- Tutti i tipi di documento devono essere definiti e rispettati. I sistemi di produzione complessi devono essere compresi, ben documentati, convalidati e devono essere in atto controlli adeguati.

**È buona norma  
descrivere le tipologie di  
documentazione e la loro  
corretta compilazione  
tramite dedicate SOP**

### Buone pratiche di documentazione (cap.4)

- Le voci manoscritte devono essere redatte in modo chiaro, leggibile e indelebile
- Le registrazioni devono essere redatte o completate al momento in cui viene intrapresa ogni azione e in modo tale che tutte le attività significative relative alla fabbricazione di medicinali siano tracciabili.
- Qualsiasi modifica apportata alla voce su un documento deve essere firmata e datata; la modifica deve consentire la lettura delle informazioni originali. Ove opportuno, deve essere registrato il motivo della modifica.

## CAPITOLO 4. TIPI DI DOCUMENTI



### Registrazioni

Forniscono le prove delle varie azioni intraprese per dimostrare la conformità istruzioni, ad es. attività, eventi, indagini e nel caso di fabbricati batch una cronologia di ogni lotto di prodotto, inclusa la sua distribuzione. I record includono i dati grezzi che vengono utilizzati per generare altri record. Per i record elettronici regolamentati gli utenti dovrebbero definire quali dati devono essere utilizzati come dati grezzi. Almeno, tutti i dati su cui le decisioni sulla qualità su cui si basano dovrebbero essere definite come dati grezzi

### Certificati di analisi

Forniscono un riepilogo dei risultati dei test su campioni di prodotti o materiali insieme alla valutazione della conformità a quanto dichiarato specifica.

### Rapporti (report)

Documentano lo svolgimento di particolari esercitazioni, progetti o indagini, insieme ai risultati, alle conclusioni e alle raccomandazioni.





## REGISTRAZIONE DEL LOTTO («BATCH RECORD»)

| Record                                                                                             |                                                              |                                                |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|
| Product                                                                                            | : Tablets - 50mg                                             | B.M.R. No.                                     | 03-221-000       |
| Batch Size                                                                                         | : 500,000 Tablets                                            | B.M.R. Revision No./ Date                      | 09/11/2021       |
| Batch No.                                                                                          | : 12345-QWT-12                                               | Ref. M.F.R. No                                 | 13-999-000       |
|                                                                                                    |                                                              | M.F.R. Revision No. & Date                     | 14/01/2021       |
| Batch Quantity                                                                                     | : 60.00 kg                                                   | COMPOSITION: Each Film Coated Tablet contains: |                  |
| Reworking Added (If any)                                                                           | :                                                            | Sample Maple                                   |                  |
| Theoretical Yield                                                                                  | : Sample                                                     | Equivalent to Something 190 mg                 |                  |
| Mfg. Date:                                                                                         |                                                              | Exp. Date: 27/05/2026                          |                  |
| Document issued by: Jeff                                                                           |                                                              | Document Received by:                          |                  |
| Date: 11/01/2021                                                                                   |                                                              | Date:                                          |                  |
| This Document Supersedes                                                                           | : None                                                       |                                                |                  |
| Reason for Change                                                                                  | : New                                                        |                                                |                  |
| Mfg. Licence No.                                                                                   | : 19FA123 003 1234                                           | Material code No.:                             | Z011170          |
| Shelf Life                                                                                         | : 4 Months or expiry of active ingredient whichever is less. |                                                |                  |
| Storage Condition                                                                                  | : Store in cool, dry & dark place.                           |                                                |                  |
| Marketed by                                                                                        | : Sample Ltd.                                                |                                                |                  |
| Serial No.                                                                                         | : ZWH5J-1241                                                 |                                                |                  |
|                                                                                                    | Granulation                                                  | Compression                                    | Coating          |
| Date of Commencement:                                                                              | 20/05/2021                                                   | 11/01/2021                                     | 15/01/2021       |
| Date of Completion:                                                                                | 21/05/2021                                                   | 14/01/2021                                     | 16/01/2021       |
| Area Used:                                                                                         | All of the areas                                             | Example:                                       | -                |
| Previous Product Processed:                                                                        | Somewhere                                                    | -                                              | Sample Tablets   |
| Batch No:                                                                                          | 189311R                                                      | HFU123812                                      | ZUE17261         |
| Checked by Pharmacist:                                                                             |                                                              |                                                |                  |
| Date:                                                                                              |                                                              |                                                |                  |
| This batch has/has not been completed according to the instructions given in M.F.R. No. XX/XXX/00. |                                                              |                                                |                  |
| Deviation sheet attached: Y/N                                                                      |                                                              |                                                |                  |
| Actual Yield: 100 Tablets                                                                          |                                                              | Date of Packing: 21/01/2021                    |                  |
| Reworking Generated: 1.5kg                                                                         |                                                              | Quantity: 20000                                |                  |
| Total Yield: 60 %                                                                                  |                                                              |                                                |                  |
| Final IHRM Checked By: Frank Sample                                                                |                                                              | Final IHRM Checked By:                         |                  |
| Date: 25/01/2021                                                                                   |                                                              | Date:                                          |                  |
| Prepared By                                                                                        | Checked By                                                   | Reviewed By                                    | Approved By      |
| Quality Assurance                                                                                  | Production                                                   | Production Head                                | QA & QC Head     |
| Mr Indock                                                                                          | John Doe                                                     | Mr Master                                      | Pharma Expert    |
| Date: 22/01/2021                                                                                   | Date: 01/01/2021                                             | Date: 09/02/2021                               | Date: 19/02/2021 |

<https://info.acadis.io/en/use-case/extract-data-from-batch-records>

Copyright © Maximiliano Pio di Caprio - UniTs

Una specifica procedura (SOP) deve indicare come:

- Redigere
- Identificare (codice o numerazione)
- Approvare
- Compilare
- Rivedere (review)
- Gestire le modifiche dei master batch record
- Archiviare i batch record



## REGISTRAZIONE DEL LOTTO ELETTRONICA

### Electronic Batch Record

Report generated on 07:57:38 Wed 16 Feb 2022

**SG SYSTEMS**  
The Scalability Company

| Formula                                                                              | R101                      | Formula Approved By | SG User                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|
| Description                                                                          | Aspirin Tablets           | Produced Qty        | 824.880 g                                                 |
| Version                                                                              | 31                        | Scheduled Qty       | 825.000 g                                                 |
| Batch No.                                                                            | 50001790                  | Start Date/Time     | 02/16/2022 07:46:37                                       |
| Job Number                                                                           | 021622-0002               | End Date/Time       | 02/16/2022 07:54:32                                       |
| Batch Reference                                                                      |                           | Batch Time          | 00:06:33                                                  |
| Production Location                                                                  | Pharmaceutical Line 1     | Stock Location      | GEN                                                       |
| Created By                                                                           | Henry Walls               | Status              | Completed                                                 |
| Accuracy                                                                             | 99.99%                    |                     |                                                           |
| Expiry Date                                                                          | 01/17/2024                |                     |                                                           |
| Allergens                                                                            |                           | Custom Lot #        |                                                           |
| Site Types                                                                           | Target Qty                | Quantity            | Lot #                                                     |
| HAZARDOUS (NON-FLAMMABLE) - Same Work                                                |                           |                     |                                                           |
| Commodity : IP106 (Microcrystalline Cellulose)                                       |                           |                     |                                                           |
| Wt/Hg                                                                                | 118.000 g                 | 109.880 g           | 99.94%                                                    |
| Commodity : IP107                                                                    |                           |                     |                                                           |
| Wt/Hg                                                                                | 95.000 g                  | 95.390 g            | 99.35%                                                    |
| Commodity : IP108 (Silicon Dioxide)                                                  |                           |                     |                                                           |
| Wt/Hg                                                                                | 98.000 g                  | 98.358 g            | 99.34%                                                    |
| Commodity : IP109 (Sulfuric Acid)                                                    |                           |                     |                                                           |
| Wt/Hg                                                                                | 120.000 g                 | 119.880 g           | 99.99%                                                    |
| Commodity : IP109 (Sulfuric Acid)                                                    |                           |                     |                                                           |
| Wt/Hg                                                                                | 180.000 g                 | 179.880 g           | 99.93%                                                    |
| Question : Pass the Mock RCT Base through a 40 to 60 mesh sieve prior to weigh stage |                           |                     |                                                           |
| Answer : Confirm Process Step                                                        |                           |                     |                                                           |
| Commodity : IP110 (Aspirin Powder (USP))                                             |                           |                     |                                                           |
| Wt/Hg                                                                                | 325.000 g                 | 324.880 g           | 99.96%                                                    |
| Question : Combine and triturate the ingredients to form a homogeneous powder blend  |                           |                     |                                                           |
| Answer : Confirm Process Step                                                        |                           |                     |                                                           |
| Question : Pass the homogeneous powder blend through a 40 to 60 mesh sieve           |                           |                     |                                                           |
| Answer : Confirm Process Step                                                        |                           |                     |                                                           |
| Total                                                                                | 825.000 g                 | 824.880 g           | 99.99%                                                    |
| Date/Time                                                                            | Event                     | User                | Q & A                                                     |
| 02/16/2022 07:46:45                                                                  | Batch Start               | Henry Walls         | COPI - Is the area clean and free of hazardous materials? |
|                                                                                      |                           |                     | Yes                                                       |
| Batch Signed Off By: Sam Hawkins (Supervisor)                                        |                           |                     |                                                           |
| Date/Time                                                                            | 02/16/2022 07:54:31       |                     |                                                           |
| Comments                                                                             | Batch reviewed & accepted |                     |                                                           |

Quantitativo reale

Firma di controllo

<https://info.acadis.io/en/use-case/extract-data-from-batch-records>

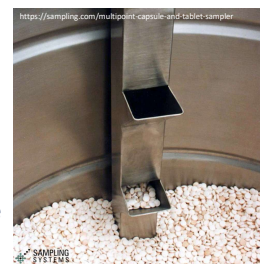
Copyright © Maximiliano Pio di Caprio - UniTs



## CAP. 6 CQ - CAMPIONAMENTO (SAMPLING)

**Il prelievo del campione deve essere effettuato e registrato in conformità con le procedure scritte approvate che descrivono:**

- Il metodo di campionamento;
- L'attrezzatura da utilizzare;
- La quantità di campione da prelevare;
- Le istruzioni per qualsiasi suddivisione richiesta del campione;
- Il tipo e le condizioni del contenitore del campione da utilizzare;
- L'identificazione dei contenitori campionati;
- Eventuali precauzioni speciali da osservare, in particolare per quanto riguarda il campionamento di materiali sterili o nocivi;
- Le condizioni di conservazione;
- Le istruzioni per la pulizia e la conservazione dell'attrezzatura di campionamento.



## CAP. 6 CQ - FASI DEL CAMPIONAMENTO

### Fase preparativa



Controllo materie prime  
(e.g., polveri)

### Fase produttiva



Controllo forme farmaceutiche a campione  
(e.g., compresse)

### Fase di imballaggio



Medicinale finito

## CAP. 6 CQ - ANALISI (TESTING)



I test eseguiti devono essere registrati e i **registri devono includere almeno i seguenti dati**:

- Nome del materiale o del prodotto e, ove applicabile, forma di dosaggio;
- Numero di lotto e, ove appropriato, produttore e/o fornitore;
- Riferimenti alle specifiche e alle procedure di prova pertinenti;
- Risultati dei test, comprese osservazioni e calcoli, e riferimento a eventuali certificati di analisi;
- Date dei test;
- Iniziali delle persone che hanno eseguito i test;
- Iniziali delle persone che hanno verificato i test e i calcoli, ove appropriato;
- Una chiara dichiarazione di approvazione o rifiuto (o altra decisione sullo stato) e la firma datata della persona responsabile designata;
- Riferimento all'attrezzatura utilizzata.

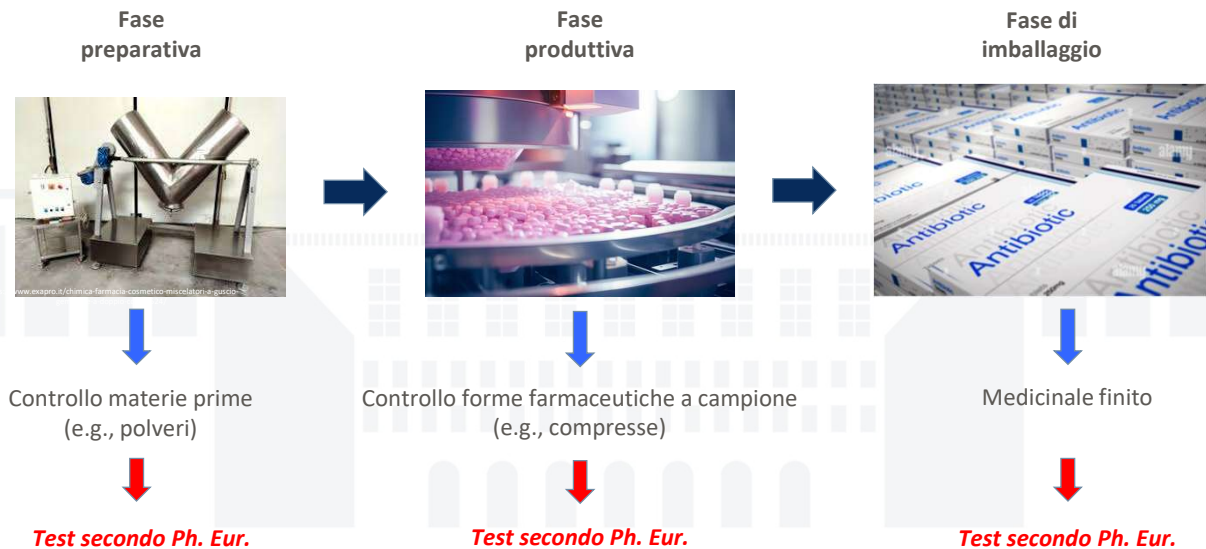
## EUROPEAN PHARMACOPOEIA (PH.EUR.)



La Farmacopea Europea (Ph. Eur.) **è la fonte primaria di standard di qualità** ufficiali per i medicinali e i loro ingredienti in Europa. Ph.Eur. Gli standard forniscono una base scientifica per il controllo di qualità di un prodotto durante tutto il suo ciclo di vita, supportando l'industria farmaceutica e i sistemi sanitari.

Come stabilito nella Convenzione del Consiglio d'Europa sull'elaborazione di una farmacopea europea e nella legislazione farmaceutica nazionale e dell'Unione Europea, **questi standard sono giuridicamente vincolanti**. Diventano obbligatori dalla stessa data in tutti gli Stati parti della convenzione.

## CAP. 6 CQ - FASI DEL CAMPIONAMENTO



29

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

## LEZIONE 1.3-QUESITO 2

INDICARE QUALE DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI È QUELLA CORRETTA:

- a) Il cap. 6 controllo di qualità descrive in modo dettagliato e specifico le modalità, e le quantità e i tempi di conduzione dei test per il controllo dei lotti di produzione ed ha validità giuridica
- b) Il cap. 6 controllo di qualità descrive in modo dettagliato l'organigramma ed il ruolo degli operatori all'interno della linea di produzione
- c) E' importante che il dipartimento di controllo qualità non operi in modo autonomo ma che sia controllato direttamente dal management
- d) Il controllo di qualità è un ambito del - Sistema di Controllo della Qualità Farmaceutica (eudrallex-vol4) è descrittivo del campionamento e l'analisi dei campioni ma anche della gestione della documentazione da produrre

30

Copyright © Massimiliano Pio di Cagno - UniTs

## PH.EUR VS GMP

**rallentare**



**Linee guida:** Istruzioni e indicazioni che mostrano o spiegano come qualcosa dovrebbe essere fatto



**GMP**



**Farmacopea**

**Regola a norma di legge:** Dichiarazione specifica che indica cosa è o non è consentito in un particolare contesto, Con conseguenze legali dirette

31

## PH.EUR. E FUI

**Ph.Eur XI ed.**



Online ultimo  
aggiornamento  
Luglio 2024



**Farmaco industriale**

**FUI XII ed.**



Testo del 2008,  
Armonizzazione continua  
tramite decreti leggi (DL)



**Pratica in farmacia**

32

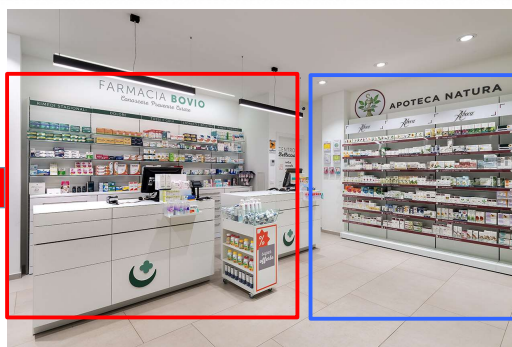
## REGOLE PER IL SETTORE NUTRACEUTICO

- I prodotti nutraceutici (e.g., integratori, vitamine etc.) in Italia e Europa non sono considerati come farmaci, ma come prodotti alimentari.
- Ad essi non si applicano le stringenti norme di CQ del farmaco

Eudralax – Vol. 4  
Ph.Eur.



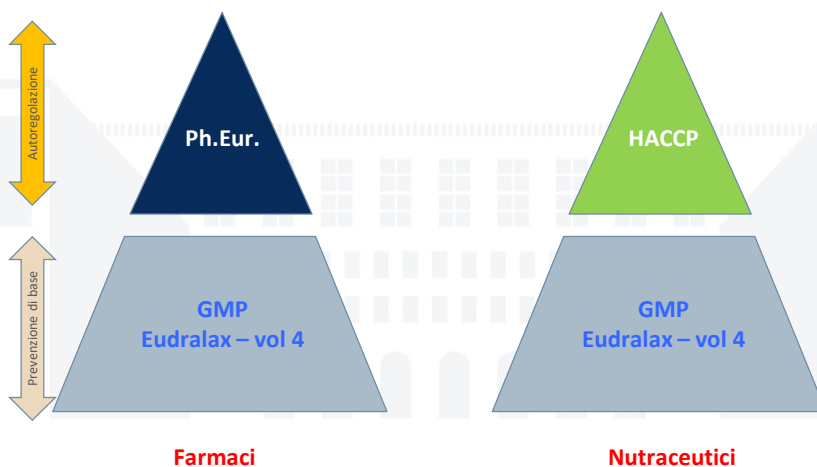
33



<https://pharmacyscanner.it/farmacia-dopo-la-quarantena-come-gestire-la-coda-e-lo-spazio-vendita/>

Copyright © Maximiliano Pio di Cagno - UniTs

## ELEMENTI DI GESTIONE SICUREZZA



34

Copyright © Maximiliano Pio di Cagno - UniTs

## PRODOTTI NUTRACEUTICI



Le Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari [4] in vigore dal 2018 vietano l'esplicita dimostrazione di effetti benefici per l'organismo da parte di integratori alimentari, che rimane prerogativa esclusiva dei prodotti farmaceutici

Symptoms of taking too much vitamin C



- Diarrea
- Nausea
- crampi allo stomaco
- Gonfiore e fastidio addominale generale

## IL PIANO DI AUTOCONTROLLO HACCP



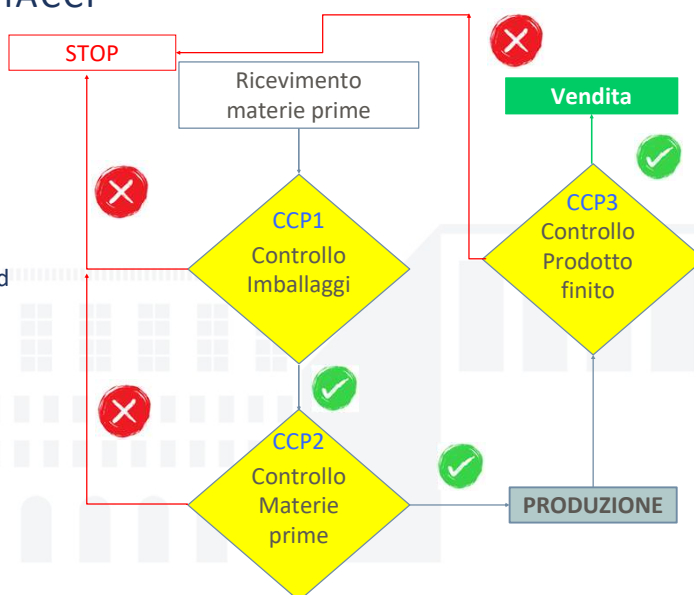
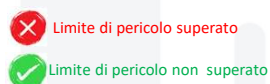
HACCP Principles & Application Guidelines

- HACCP («*Hazard analysis and critical control points*»), consiste nell'analisi dell'attività e dei vari momenti del ciclo produttivo ALIMENTARE, per individuare ad ogni passaggio quali incidenti o situazioni negative per la qualità del prodotto potrebbero verificarsi, e predisporre prima che si verifichino tutte le misure necessarie ad evitarli.

1. Identificare ogni pericolo da prevenire, eliminare o ridurre
2. Identificare i punti critici di controllo (CCP - Critical Control Points) nelle fasi in cui è possibile prevenire, eliminare o ridurre un rischio
3. Stabilire, per questi punti critici di controllo, i limiti critici che differenziano l'accettabilità dalla inaccettabilità ❌ ✅
4. Stabilire e applicare procedure di sorveglianza efficaci nei punti critici di controllo
5. Stabilire azioni correttive se un punto critico non risulta sotto controllo (superamento dei limiti critici stabiliti)
6. Stabilire le procedure da applicare regolarmente per verificare l'effettivo funzionamento delle misure adottate
7. Predisporre documenti e registrazioni adeguati alla natura e alle dimensioni dell'impresa alimentare

## PUNTI DI CONTROLLO CRITICI HACCP

I Punti Critici di Controllo («*Critical Control Point*», **CCP**) rappresentano una procedura o una fase del processo lavorativo particolarmente critica in cui è possibile intervenire al fine di eliminare o ridurre ad un livello accettabile un rischio per la salute legato alla sicurezza alimentare.



## «TAKE HOME MESSAGES»

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_