



# QUALITA' ????



La gestione della qualità all'interno di un'azienda è l'insieme di tutte le attività che vengono effettuate per garantire che un prodotto sia stato progettato, realizzato e rilasciato in conformità ai requisiti richiesti.

**Sistema Gestione Qualità (SGQ)**, definito all'interno di diverse norme di riferimento, tra le quali le Norme di Buona Fabbricazione e la norma ISO 9001:2015



RSGQ



**Il Controllo Qualità** esegue controlli specifici in punti diversi del processo produttivo come, ad esempio, all'ingresso delle materie prime, per non immettere in produzione materiali non conformi durante i processi produttivi, sui prodotti intermedi e su quelli finiti prima del loro rilascio. I prodotti considerati non conformi saranno soggetti ad apposite decisioni e ad una conseguente azione correttiva.



QC Manager



**L'Assicurazione di Qualità** non opera su eventi singoli, quale la correzione della non conformità individuata, ma crea, invece, un sistema procedurale e documentale che deve impedire il verificarsi dell'errore, estendendo eventualmente le attività di controllo allo scopo di monitorare l'andamento delle attività.



QA Manager



**La documentazione** è parte fondamentale del Sistema di Qualità; essa garantisce che i prodotti siano fabbricati e controllati secondo gli standard di qualità appropriati al loro impiego ed in modo riproducibile. *"If isn't written down, it's just a rumor"*.



## Norme di Buona Fabbricazione (NBF)

Le norme di buona fabbricazione (NBF) o GMP (*Good Manufacturing Practise*) sono costituite da un insieme di regole che descrivono i metodi, le attrezzature, i mezzi e la gestione delle produzioni per garantire gli standard di qualità. La prima agenzia a formalizzare un sistema di GMP è stata l'americana FDA (*Food and Drug Administration*) attraverso il corpus normativo contenuto nel 21 CFR (Code of Federal Regulations).

L'Unione Europea ha a sua volta creato la propria legislazione e le proprie GMP. Gli strumenti giuridici che stabiliscono i principi e gli orientamenti delle GMP nell'UE sono:

- Regolamento n. 1252 / 2014
- Direttiva 2003/94 / CE, applicabili alle sostanze attive e ai medicinali per uso umano
- Direttiva 91/412 / CEE relativa ai medicinali per uso veterinario.

Per le aziende farmaceutiche, le conformità alle GMP sono dunque requisito legislativo: a questo scopo tutte le aziende vengono ispezionate, con cadenze periodiche, dall'ente regolatorio competente, che nel caso dell'Italia è AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), per l'Unione Europea l'EMA, negli Stati Uniti l'FDA, in Australia il TGA, e così via.

Se durante l'ispezione l'ente regolatorio rileva delle non conformità molto gravi, può anche sospendere o addirittura revocare l'autorizzazione alla produzione concessa all'azienda e potenzialmente richiamare i suoi prodotti dal mercato.

Le buone pratiche di fabbricazione (GMP) garantiscono che i prodotti siano costantemente fabbricati e controllati secondo i relativi standard di qualità.

Nel caso dell'Unione Europea, le regole che regolano i medicinali sono contenute nell'EudraLex, composto da 10 volumi.



## ALCUNE NORMATIVE

- ☑ ISO 9001
- ☑ ISO 14001
- ☑ HACCP Certified
- ☑ ISO 22000
- ☑ ISO 27001

Quando una norma ISO viene recepita a livello nazionale, nel nome compaiono anche le sigle delle organizzazioni che la recepiscono e il testo e la descrizione della norma vengono eventualmente tradotti nella lingua dell'organizzazione che recepisce la norma. Ad esempio la norma ISO 9001 è denominata in Italia "UNI EN ISO 9001", dove UNI, come già detto, è l'ente nazionale italiano mentre "EN" indica le norme del Comitato Europeo di Normazione (CEN).

La Norma **ISO 9001:2015** (Quality management Systems – Requirements tratta dei requisiti dei sistemi di gestione della qualità)

A differenza della ISO 9001 che segue delle linee guida generali, applicabili in tutte le attività produttive (farmaci, integratori, cosmetici e dispositivi medici), la ISO 22000, la ISO 13485 e la ISO 22716

La **ISO 22000:2005** – Armonizza gli standard nazionali e internazionali preesistenti:

- SGSA, sistema di gestione sicurezza alimentare
- HACCP (Hazard Analysis and Control Critical Points)

La **ISO 22716:2007** - Norme di Buona fabbricazione per prodotti cosmetici.

La **ISO 13485:2016** *Dispositivi medici - Sistemi di gestione per la qualità - Requisiti per scopi regolamentari*

**UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2018** *“Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e taratura”* è la versione ultima italiana della nuova norma internazionale ISO/IEC 17025:2017 di riferimento per tutti i laboratori di prova e taratura

**UNI EN ISO 15378:2018** - Materiali di imballaggio primario per prodotti medicinali

Il Consiglio internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per i prodotti farmaceutici per uso umano (ICH) è l'unico a riunire le autorità di regolamentazione e l'industria farmaceutica per discutere gli aspetti scientifici e tecnici dei prodotti farmaceutici e sviluppare linee guida ICH. Dalla sua istituzione nel 1990, ICH si è gradualmente evoluta, per rispondere a sviluppi sempre più globali nel settore farmaceutico e queste linee guida ICH sono applicate da un numero crescente di autorità di regolamentazione. La missione di ICH è raggiungere una maggiore armonizzazione in tutto il mondo per garantire che i farmaci sicuri, efficaci e di alta qualità siano sviluppati in termini di risorse, rispettando standard elevati.



Home \ Linee guida ICH \ Tutte le linee guida

### Linee guida ICH

Gli argomenti ICH sono suddivisi nelle quattro categorie seguenti e i codici argomento ICH sono assegnati in base a queste categorie.

- Q** **Linee guida per la qualità**  
I risultati dell'armonizzazione nell'area della qualità includono pietre miliari fondamentali come la conduzione di studi di stabilità, la definizione di soglie rilevanti per i test sulle impurità e un approccio più flessibile alla qualità farmaceutica basato sulla gestione del rischio delle buone pratiche di fabbricazione (GMP).
- S** **Linee guida per la sicurezza**  
ICH ha prodotto una serie completa di linee guida sulla sicurezza per scoprire potenziali rischi come cancerogenicità, genotossicità e riproduttività. Una recente svolta è stata una strategia di test non clinici per valutare la responsabilità del prolungamento dell'intervallo QT: la singola causa più importante di sospensione del farmaco negli ultimi anni.
- E** **Linee guida per l'efficacia**  
Il lavoro svolto da ICH sotto la voce Efficacia riguarda la progettazione, la conduzione, la sicurezza e la rendicontazione delle sperimentazioni cliniche. Copre anche nuovi tipi di medicinali derivati da processi biotecnologici e l'uso di tecniche di farmacogenetica/genomica per produrre medicinali più mirati.
- M** **Linee guida multidisciplinari**  
Questi sono i temi trasversali che non rientrano univocamente in una delle categorie Qualità, Sicurezza ed Efficacia. Comprende la terminologia medica ICH (MedDRA), il Documento tecnico comune (CTD) e lo sviluppo di standard elettronici per il trasferimento di informazioni normative (ESTRI).

## **Linee guida per la qualità**

I risultati dell'armonizzazione nell'area della qualità includono pietre miliari fondamentali come la conduzione di studi di stabilità, la definizione di soglie rilevanti per i test sulle impurità e un approccio più flessibile alla qualità farmaceutica basato sulla gestione del rischio delle buone pratiche di fabbricazione (GMP).

<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

[Home](#) \ [Linee guida ICH](#) \ [Linee guida per la qualità](#)

## Linee guida per la qualità

I risultati dell'armonizzazione nell'area della qualità includono pietre miliari fondamentali come la conduzione di studi di stabilità, la definizione di soglie rilevanti per i test sulle impurità e un approccio più flessibile alla qualità farmaceutica basato sulla gestione del rischio delle buone pratiche di fabbricazione (GMP).

[Stabilità Q1A - Q1F](#)



[Convalida analitica Q2](#)



[Q3A - Q3E Impurità](#)



[Q4A - Q4B Farmacopee](#)



[Q5A - Q5E Qualità dei prodotti biotecnologici](#)



[Specifiche Q6A-Q6B](#)



[Q7 Buona pratica di fabbricazione](#)



[Q8 Sviluppo farmaceutico](#)



[Q9 Gestione del rischio di qualità](#)



[Sistema di qualità farmaceutica Q10](#)



[Q11 Sviluppo e produzione di sostanze farmaceutiche](#)



[Q12 Gestione del ciclo di vita](#)



[Q13 Produzione continua di sostanze farmaceutiche e prodotti farmaceutici](#)



[Q14 Sviluppo della procedura analitica](#)



## Cleaning Validation (Convalida della pulizia)



Metodologia utilizzata per dimostrare in modo riproducibile che, dopo un adeguato lavaggio, un'attrezzatura non contenga materiale che possa compromettere la qualità del prodotto successivo che verrà prodotto nella stessa attrezzatura (GMP Annex 15).

L'Annex 15 delle GMP richiede di stabilire per ogni prodotto la **Permitted Daily Exposure (PDE)**, sulla base delle informazioni farmacologiche e tossicologiche del prodotto (EMA: Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities).

### L'approccio classico

Criteri generali per la convalida delle procedure di pulizia:

- 1) **DEFINIZIONE CRITERI DI ACCETTABILITÀ tra i quali la definizione della PDE**
- 2) CONVALIDA METODI ANALITICI
- 3) STESURA ED APPROVAZIONE PROTOCOLLO DI CONVALIDA
- 4) ESECUZIONE PROVE DI CONVALIDA
- 5) REGISTRAZIONE RISULTATI
- 6) VALUTAZIONE RISULTATI REPORT FINALE
- 7) RICONVALIDA E CHANGE CONTROL



## Esempi Metodi di calcolo della PDE

Parametro base	Riferimento Guideline	Procedura	Note
NOEL	1-5	$PDE = \frac{NOEL \times \text{Weight Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$	-
NOAEL	1	$PDE = \frac{NOAEL \times \text{Weight Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$	-
LOAEL	1	$PDE = \frac{LOAEL \times \text{Weight Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$	F5 = 10
LOEL	5	$PDE = \frac{LOEL \times \text{Weight Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$	F5 = 10
TTC	1 - 2 - 3	$PDE = \frac{TTC}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$	TTC = 1,5 µg/die
Dose terapeutica	7 - 6 - 7 - 8 - 10	$PDE = \frac{(TDD/1000)}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$	TDD = Therapeutic Daily Dose
LD50	10	$PDE = \frac{(NOEL)_{LD50} \times \text{Weight Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$	dove $(NOEL)_{LD50} = \frac{LD50 \times 70}{2000}$

Tratto da: Linee Guida AFI – Buone Pratiche di Fabbricazione – Ed. Tecniche Nuove

# Technological Transfer

Nell'industria farmaceutica, il *trasferimento tecnologico* si riferisce al trasferimento di qualsiasi processo, insieme alla sua documentazione e competenza professionale, tra sviluppo e produzione o tra siti di produzione. Questa operazione è comune anche all'industria biofarmaceutica per una serie di ragioni strutturali. Includono la dicotomia tra piccole aziende farmaceutiche basate sull'innovazione e grandi aziende in grado di condurre uno sviluppo clinico in fase avanzata e dotate di capacità di produzione; l'alto costo di capitale degli impianti biofarmaceutici, che rende attraente la produzione a contratto; e la necessità di più scale-up durante il ciclo di vita di un prodotto.

Il "trasferimento tecnologico" è un'operazione delicata che comporta rischi aziendali, normativi, di qualità del prodotto e tecnici. Il principio di base è abbastanza semplice: gli originator trasferiscono tutto il loro know-how ai destinatari per consentire la fabbricazione del prodotto. Anche in quel rendering di base, sono rilevabili alcune difficoltà: non è una risorsa fisica che viene trasferita o duplicata, ma un'abilità, qualcosa di molto più difficile da definire, specificare e ottenere correttamente. Sia i creatori che i destinatari potrebbero dover superare le discontinuità geografiche, organizzative, tecniche e di altro tipo. Se a queste preoccupazioni si aggiunge la natura delicata della lavorazione biofarmaceutica, emergono le complessità del trasferimento tecnologico: è un compito difficile da definire relativo a processi di produzione intrinsecamente complessi che possono avere molteplici variazioni a seconda di quali discontinuità devono essere affrontate.

Ogni caso di trasferimento tecnologico è potenzialmente diverso e richiede un approccio distinto, o almeno uno su misura. Di seguito, classifico ciò che rende un trasferimento tecnologico diverso da un altro e quindi potenzialmente più o meno complesso. Tali determinanti della complessità hanno conseguenze specifiche per i progetti di trasferimento tecnologico, i loro fattori critici di successo e la loro gestione del rischio.





# TECHNOLOGY TRANSFER IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

*“The goal of technology transfer activities is to transfer product and process **KNOWLEDGE** between development and manufacturing, and within or between manufacturing sites to achieve product realization.*

*This knowledge forms the basis for the manufacturing process, control strategy, process validation approach, and ongoing continual improvement.”*

**REF. ICH Q10 (PQS)**

**There are not specific rules governing the technology transfer process, but it needs to ensure:**

- REPRODUCIBILITY
- ROBUSTNESS of the process

# TECH TRANSFER PROCESS – Interazioni tra dipartimenti

**Technology Transfer** – Coordina tutto il processo di trasferimento e gli SME (medium-sized enterprises ossia le PMI, piccole-medio imprese) che ne prendono parte. Monitora lo stato di avanzamento del transfer, gestisce le relazioni con il cliente (es. CMO, Chief Marketing Officer).

## **SME**

o **Eng. & Qualif.** – In accordo allo scheduling di progetto si coordina con il gruppo TT per la progettazione, l'acquisto, installazione e qualifica degli equipment

necessari alla produzione da trasferire (es. formato linea, piping, tanks etc.).

o **Health&Safety** – *si occupa della valutazione tossicologia dei principi attivi e prodotti finiti, l'appropriatezza dell'equipment di processo da utilizzare ed i sistemi di contenimento applicati*

o **Produzione** – Si occupa di eseguire le attività di manifattura in accordo alle istruzioni approvate.

o **Quality Control** – Si occupa della convalida/trasferimento/verifica dei metodi analitici e della loro esecuzione, sia analisi di processo (IPC) che analisi di rilascio. E' responsabile della gestione del programma di stabilità. Certifica i lotti.

o **Regulatory Affairs** – Assicura che l'azienda abbia le autorizzazioni necessarie per poter produrre il farmaco da trasferire; prepara la documentazione da sottoporre alle Agenzie (CTD e Amministrativo); aggiorna il SMF.

o **Supply Chain** – Gestisce gli approvvigionamenti delle materie prime, gestisce i lanci degli ordini di lavorazione, coordina i magazzini, gestisce le spedizioni dei prodotti finiti.

o **R&D** – Sviluppo e ottimizzazione dei processi di manifattura (es. Ciclo Liofilizzazione) e metodiche analitiche.

o **IT (Information Technology)** – si occupa della infrastruttura Hardware, gestisce i software aziendali (CFR 21 p.11), help desk.

o **Quality Assurance** - Tessuto connettivo aziendale, che deve garantire allineamento alle GMP. L'assicurazione di qualità è il gruppo a cui viene delegata la responsabilità che tutto ciò che viene eseguito all'interno dell'officina farmaceutica sia in accordo alle GMP. Gestisce le convalide di processo, di pulizia, gestisce deviazioni, fuori specifica cambi, problematiche di qualità, revisiona le certificazioni, supporta la Persona Qualificata per la disposizione dei lotti.

o **Persona Qualificata** – Responsabile della oversight di qualità, responsabile delle comunicazioni con MoH (AIFA), responsabile della disposizione dei lotti.

o **Legal** – si occupa della stesura dei contratti di fornitura del prodotto e degli accordi di confidenzialità con i clienti

TECH TRANSFER PROCESS – esempio di attività di progetto

Ogni progetto si compone di diverse attività da gestire tra i dipartimenti di un'azienda ed il cliente.

Per un trasferimento commerciale il progetto si compone di più di 500 righe, volte a gestire tutte le attività necessarie alla qualifica dell'azienda come fornitore del prodotto.

Nella seguente tabella sono riportate le macro attività:

#### ▣ Commercial Technical Transfer

Project Approval

▷ PROJECT INTRODUCTION

▷ Raw Materials&Components

▷ Equipment procurement delivery,Installation,Qualification

▷ QACompliance documentation

▷ QAValidation documentation

▷ Regulatory - testing standards

▷ Quality Control - analytical transfer

▷ *Media Fill - for inj.products*

▷ Engineering Batch

▷ Process Validation

▷ Stability T3