



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI
SCIENZE FARMACEUTICHE

Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche Maria Edvige Sangalli

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche - E25

Fabbricazione Industriale dei Medicinali - 4 CFU

Illustrazione del Corso

Dott. Marco Adami, Dott. Alessandro Regola, Prof. Andrea Gazzaniga

Illustrazione del corso

1. Il concetto di qualità nell'industria farmaceutica dallo Sviluppo alla Produzione

Missione primaria di un'azienda farmaceutica che faccia ricerca e sviluppo è quella di portare trattamenti nuovi, sicuri ed efficaci ai pazienti partendo dalla comprensione di una malattia. In termini molto semplificati, si può dire che l'obiettivo della Ricerca è “convertire idee in candidati per lo sviluppo” e quello dello sviluppo è “convertire candidati in prodotti per la registrazione e la vendita”. Si tratta di obiettivi molto difficili da raggiungere: il cammino per sviluppare e portare sul mercato una nuova medicina è lungo (in media occorrono 10-15 anni), costoso (più di 1 miliardo di dollari) ed estremamente rischioso (su 10-13 molecole che iniziano la Fase I solo una raggiunge il mercato). Alcuni dei principali ostacoli sono riassunti in Tabella 1. La Figura 1 fornisce invece una visione d'insieme, estremamente schematizzata, del processo di ricerca e sviluppo.

Può sembrare ovvio affermare che un nuovo prodotto dovrebbe essere adeguatamente definito sin dalle prime fasi di sviluppo. Tuttavia, nella fretta di iniziare lo sviluppo rapidamente, così da arrivare al più presto sul mercato, non è raro che l'industria farmaceutica sottovaluti l'importanza di questa fase di “design”. Il “product design” può essere definito come la fase iniziale dello sviluppo di un prodotto in cui un'azienda prende la decisione finale sulla natura del prodotto da portare sul mercato. In pratica, all'inizio dello sviluppo, tutte le funzioni “chiave” (sviluppo farmaceutico, farmacocinetica, tossicologia, clinica, produzione, quality assurance, affari regolatori e marketing) daranno il proprio input e valuteranno la fattibilità del progetto in termini sia di fattibilità tecnica che commerciali. Questo consentirà di identificare i principali rischi di sviluppo e di evitare di sprecare risorse per sviluppare un prodotto che non è necessario o non richiesto dal mercato. L'esempio dello sviluppo dell'insulina inalatoria, lanciata nel Luglio 2006 e ritirata dal mercato nell'Ottobre 2007 è probabilmente emblematico per far capire l'importanza del “product design”: si è trattato probabilmente di uno dei fallimenti più costosi ai quali l'industria farmaceutica sia andata incontro, con una spesa stimata di 2,8 miliardi di dollari!

Nella fase di “product design” si dovrebbero valutare attentamente i seguenti elementi:

- “Target Product Profile” (TPP)/”Minimum Product Profile” (MPP);
- Specifiche e parametri critici di qualità;
- Considerazioni commerciali e di marketing;
- Problematiche tecniche e valutazione del rischio;
- Valutazione tossicologica;
- Aspetti ambientali e requisiti di manipolazione;
- Aspetti brevettuali.

Il TPP definisce gli attributi del prodotto e dovrebbe essere stabilito in base ai bisogni dei “clienti”. I “clienti” sono tutti coloro che, internamente o esternamente all'azienda farmaceutica, sono coinvolti nella catena di distribuzione: personale di produzione, personale di marketing, distributori, medici, personale paramedico, farmacisti e pazienti. Ogni “cliente” richiede un prodotto che risponda alle loro aspettative di qualità ed avrà pertanto i propri specifici requisiti. Ad esempio, per la produzione saranno importanti il processo di produzione, la resa, l'ottenimento di un prodotto sempre rispondente alle specifiche registrate, il costo di produzione; per il marketing saranno importanti il costo di produzione e il prezzo commerciale nei vari mercati in cui il medicinale è

commercializzato; per il farmacista e per il grossista saranno importanti le condizioni di conservazione e di trasporto e il periodo di validità; per il medico ed il personale paramedico saranno importanti l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità e i requisiti di manipolazione; infine, il paziente certamente presterà attenzione all'aspetto del prodotto medicinale e alla facilità di somministrazione e, naturalmente, si aspetterà di avere un beneficio terapeutico.

Il TPP è uno strumento fondamentale che mette la basi dello sviluppo di un prodotto. Può essere visto come una pianificazione realizzata con in mente gli obiettivi finali. Per quanto sia espresso primariamente in termini clinici (farmacologia, indicazioni e impiego), il TPP dovrebbe sempre includere anche attributi farmaceutici, di marketing e regolatori del prodotto. Il TPP si basa sulle caratteristiche ideali del prodotto, cioè quelle considerate ottimali, mentre l'MPP include i requisiti di minima che comunque rendono il prodotto ancora accettabile per lo sviluppo. Un esempio tipico è la frequenza di dosaggio: il TPP riporterà "una volta al giorno", mentre l'MPP potrà stabilire che una somministrazione di "non più di due volte al giorno" rende il prodotto ancora competitivo.

In Tabella 2 è riportato un esempio di TPP per un prodotto in sviluppo. A livello di sviluppo farmaceutico sarà poi utile riportare separatamente gli **attributi farmaceutici** ritenuti critici, cioè le caratteristiche di qualità che il prodotto finito dovrebbe avere per garantire il beneficio terapeutico descritto nel foglio illustrativo. Come naturale estensione del TPP si è così affermato il termine di Quality Target Product Profile (QTPP), talvolta riportato anche come Target Product Quality Profile (QTPP). Il QTPP rappresenta per lo Sviluppo Farmaceutico una guida utile per stabilire le strategie di formulazione e indirizzare efficacemente le attività di formulazione. Il QTPP è pertanto espresso in termini di identità, titolo, purezza, e stabilità, attributi che sono i cardini della parte di Quality del dossier di registrazione. A titolo di esempio è riportato in Tabella 3 il QTPP farmaceutico per un prodotto parenterale liofilizzato.

Non si deve confondere il QTPP con le specifiche del prodotto finito. Le specifiche sono una lista di test, con riferimento ai metodi analitici e ai relativi criteri di accettazione, che rappresentano i criteri standard di qualità proposti e giustificati dal fabbricante e approvati dalle autorità regolatorie.

"Conformità alle specifiche" significa che il prodotto in esame, quando analizzato in accordo con le procedure indicate, risponde ai criteri di accettazione stabiliti. Il QTPP, invece, non si identifica con le specifiche in quanto include test come la stabilità (o la bioequivalenza, per un generico) che non vengono effettuati per l'approvazione ("rilascio") di ogni lotto di prodotto (API o prodotto finito). Per esempio, se la dimensione granulometrica ("particle size") è critica per la dissoluzione di una forma solida orale, allora il QTPP dovrebbe includere la dissoluzione, ma non il "particle size".

Quest'ultimo sarà un "critical material attribute" (CMA) e, come tale, sarà inserito nelle specifiche.

Per poter essere approvato, un nuovo principio attivo deve essere valutato approfonditamente in studi clinici, nei quali se ne deve dimostrare sicurezza di impiego ed efficacia. Questo processo coinvolge una serie di studi clinici (tipicamente, Fasi 1, 2 e 3), ciascuno con i propri obiettivi e requisiti. Gli studi clinici richiedono in genere 6-8 anni ed è in questo periodo che si effettuano le attività di sviluppo farmaceutico, intese a individuare la formulazione finale ed il processo finale del prodotto che si intende commercializzare. E' utile sottolineare che sviluppo del prodotto e sviluppo del processo non possono essere separati, semplicemente perché una formulazione, anche se stabile, non può diventare un prodotto senza un processo. Durante lo sviluppo occorre valutare e capire le relazioni tra formulazione, processo e confezionamento primario (quello a contatto diretto con il prodotto) e questi tre aspetti devono funzionare all'unisono (Figura 2) per poter sviluppare un prodotto di successo, che possa essere fabbricato alla scala finale negli impianti di produzione. La

scelta del tipo di processo dipenderà dal “product design” e dalle caratteristiche dei materiali. Ad esempio, una compressa può essere fabbricata per granulazione o per compressione diretta. Quest’ultima è dal punto di vista produttivo il processo più semplice, meno costoso e più facile da controllare, perché coinvolge solo due operazioni unitarie, la miscelazione e la compressione. Tuttavia, se i materiali, in particolare il principio attivo, sono molto fini, di forma irregolare, con densità apparente molto bassa, poco scorrevoli, difficili da miscelare o poco compattabili, necessariamente si dovrà ricorrere al più lungo e costoso processo di granulazione. Analogamente, per un prodotto iniettabile, una soluzione acquosa che possa essere sterilizzata terminalmente in autoclave è la forma farmaceutica più desiderabile (minori costi, semplicità di fabbricazione, maggiore assicurazione di sterilità). Ma se, ad esempio, il principio attivo è termolabile e facilmente idrolizzabile, si dovrà ricorrere ad altre forme farmaceutiche, ad esempio un liofilizzato, affrontando la complessità e i maggiori costi di formulazione e processo di produzione.

Partendo da discussioni interne iniziate nella seconda metà degli anni ’90, nell’Agosto 2002 la FDA, l’ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, annunciò una importante nuova iniziativa, denominata “Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st Century”, con l’obiettivo di migliorare e modernizzare le regole relative alla fabbricazione e alla qualità dei prodotti farmaceutici. Sempre la FDA, pubblicò nel 2004 il documento “Innovation or stagnation – Challenge and opportunity on the critical path to new medical products”, con l’intento di modernizzare lo sviluppo dei medicinali incorporando i più recenti avanzamenti scientifici. Questi due documenti hanno rappresentato la leva per lo sviluppo di nuovi paradigmi di qualità all’interno della regolamentazione dei prodotti farmaceutici, di cui il più importante è il concetto di “Quality by design” (QbD). Questi nuovi paradigmi sono stati recepiti anche dalla European Medicines Agency (EMA), l’agenzia dell’Unione Europea che si occupa della valutazione dei medicinali. Uno sforzo collaborativo a livello di ICH, la “International Conference on Harmonisation (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)”, il progetto che riunisce le autorità preposte alla regolamentazione dei farmaci in Europa, Giappone e USA ed esperti dell’industria farmaceutica, ha poi portato alla pubblicazione, tra il 2005 ed il 2009, di tre linee-guida tra loro correlate, che formano la base per l’applicazione dei nuovi paradigmi di qualità, ICH Q8, ICH Q9 e ICH Q10:

- ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Development Q8R(2), Agosto 2009: questa linea-guida descrive il contenuto suggerito per il prodotto finito relativamente alla sezione 3.2.P.2 (Pharmaceutical Development) del Modulo 3 del documento registrativo nel formato Common Technical Document (CTD).

In accordo con l’ICH Q8, lo scopo dello sviluppo farmaceutico è quello di progettare un prodotto di qualità il cui processo di fabbricazione sia in grado di esprimere costantemente la performance richiesta.

L’ICH Q8 raccomanda che chi sviluppa un prodotto farmaceutico presenti nella sezione “Pharmaceutical Development” la conoscenza acquisita negli studi di formulazione, grazie ai quali si fornisce la comprensione scientifica del prodotto, delle sue specifiche e del processo di fabbricazione. Questa sezione del CTD rappresenta dunque una “opportunità” per presentare ai revisori degli enti regolatori la comprensione del prodotto e del processo acquisita durante lo sviluppo.

- ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9, Novembre 2005: partendo dal presupposto che la fabbricazione e l'impiego di un prodotto medicinale implica inevitabilmente un certo grado di rischio, questa linea-guida fornisce i principi ed i metodi che possono essere applicati per realizzare sistemi basati sulla gestione del rischio coi quali determinare l'appropriato livello di controllo per un processo di fabbricazione per tutta la durata del ciclo di vita del prodotto (dallo sviluppo alla produzione per il mercato fino al ritiro dal mercato). Il Quality Risk Management (QRM) implica l'identificazione dei rischi e la loro analisi, la valutazione delle conseguenze di un evento ad alto rischio e la messa a punto di pratiche per la riduzione del rischio. Lo scopo non è solo determinare le aree principali da monitorare, ma anche valutare in quali aree sia non necessario adottare azioni (perché il rischio è minimo ed il processo è sufficientemente sotto controllo). L'aspettativa di questa linea-guida è che chi sviluppa farmaci incorpori la valutazione del rischio durante lo sviluppo del prodotto, utilizzando l'esperienza pregressa e i dati sperimentali per determinare parametri critici e non critici.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System Q10, Giugno 2008: questa linea-guida descrive un modello esaustivo per una gestione efficace della qualità per l'industria farmaceutica. L'obiettivo è quello di armonizzare il concetto di "sistemi di qualità" per l'industria farmaceutica nelle tre aree più importanti, Europa, Usa e Giappone, con l'intento finale di migliorare la qualità e la disponibilità dei farmaci nel mondo nell'interesse della salute pubblica. Anche in questo caso, come già in ICH Q9, si evidenzia il fatto che tale sistema di qualità possa essere implementato attraverso le varie fasi del ciclo di vita di un prodotto: sviluppo farmaceutico, technology transfer, produzione commerciale e cessazione della produzione. La linea-guida mette in evidenza che gli elementi del sistema di qualità dovrebbero essere applicati in modo appropriato ad ogni fase del ciclo di vita, tenendo conto delle differenze e dei diversi obiettivi di queste fasi (ad esempio, non a tutte le attività di sviluppo si applicano le GMP). Si enfatizza chiaramente il concetto che gli obiettivi di questo nuovo sistema di qualità potranno essere raggiunti solo implementando le tre linee-guida Q8, Q9 e Q10. L'ICH Q10 incoraggia chi sviluppa i prodotti a intraprendere le attività di sviluppo in modo da dimostrare la comprensione di prodotto e processo, facendo ricorso alla gestione del rischio. Incoraggia l'industria a migliorare i propri processi di fabbricazione, così da ridurre la variabilità e ottenere una qualità riproducibile e costante del prodotto finito. Raccomanda inoltre il monitoraggio e la revisione della qualità, elementi che sono la base per un continuo miglioramento dei processi. Il diagramma della Figura 3 offre una visione integrata delle tre linee-guida (ICH Q8, Q9 e Q10) sulla qualità farmaceutica.

In accordo con l'ICH Q8, il Quality by Design è definito come un approccio sistematico allo sviluppo che inizia con obiettivi prestabiliti ed enfatizza la conoscenza del prodotto e del processo e il controllo del processo, basato su un approccio scientifico approfondito e sulla gestione del rischio applicata agli aspetti di qualità ("A systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management").

Il concetto di QbD si basa sulla creazione di conoscenza sul prodotto e sul processo ed è inteso a "creare" qualità nei componenti del prodotto finito (API ed eccipienti) e nelle variabili di processo. In base a questo concetto la qualità di un prodotto non può essere valutata in base ai risultati delle

analisi di controllo condotte sul prodotto finito, ma piuttosto deve essere “costruita” nel prodotto finito. Si tratta di un cambio di paradigma molto significativo rispetto al modello di qualità finora utilizzato nell’industria farmaceutica e questo rende l’applicazione dell’approccio QbD molto più complessa. E’ per questo motivo che, almeno per il momento, l’applicazione del QbD è opzionale, può essere fatta su base volontaria.

Cerchiamo di capire meglio in cosa consiste il cambio di paradigma dal modello tradizionale a quello del QbD. L’approccio “convenzionale” allo sviluppo finora seguito dalle aziende farmaceutiche si basa sul raggiungimento dei seguenti “output”:

- Identificazione della formulazione, con i gradi e le quantità di ciascun eccipiente e la quantità dell’API;
- Identificazione del confezionamento primario;
- Definizione delle specifiche dell’API e degli eccipienti;
- Definizione delle specifiche del prodotto finito.

Tutto questo è ancora importante, ma agli output suddetti si è aggiunta un’altra dimensione: dalla necessità di dimostrare che tutti i lotti di prodotto finito fabbricati per studi clinici e, successivamente, per il mercato rispondono alle specifiche fissate (e approvate degli enti regolatori), si è passati alla necessità di dimostrare che il processo si trova **permanentemente** in uno “stato di controllo”.

Nel modello tradizionale, la funzione Sviluppo Farmaceutico sottopone alle autorità regolatorie una mole impressionante di dati di CMC (Chemistry, Manufacturing, and Controls), così da fissare le specifiche per le materie prime (API ed eccipienti) e per il prodotto finito. L’obiettivo è sviluppare processi di fabbricazione sia a livello di sviluppo che per il mercato in cui tutti i lotti prodotti siano in grado di rispondere a quelle specifiche, così da evitare successivi cambiamenti. In questo contesto, la qualità delle materie prime viene valutata in base a controlli di qualità su tutti i lotti; se i risultati sono conformi alle specifiche approvate, esse possono essere usate per la produzione del prodotto finito. Analogamente, la qualità dei lotti di prodotto finito si basa sui risultati delle analisi in corso di processo (ad esempio, per una compressa, omogeneità della miscela da comprimere, peso, durezza, disgregazione e friabilità durante il processo di compressione, ecc.) e su un numero limitato di unità del prodotto finito. Se i risultati sono conformi alle specifiche, il lotto viene approvato e distribuito per gli studi clinici o per il commercio. Se i risultati non sono conformi, il lotto viene scartato. La Figura 4 mostra un diagramma semplificato di controllo qualità tipico di questo contesto, che potremmo definire “Quality by Testing” (QbT). Secondo questo approccio, le specifiche sono importanti non tanto perché sono correlate alla qualità del prodotto, quanto perché sono in grado di evidenziare differenze tra un lotto e l’altro, che potenzialmente possono avere conseguenze terapeutiche.

Inoltre, secondo questo modello, il fabbricante si attiene a parametri operativi fissi (quelli specificati nei documenti di produzione e approvati dalle autorità regolatorie), che non è possibile cambiare senza un’approvazione da parte degli enti regolatori.

E’ un dato di fatto che, seguendo questo approccio, nonostante la convalida di processo fosse stata realizzata con successo, si sono verificati relativamente spesso dei fallimenti produttivi e le cause di questi fallimenti sono in genere non ben comprese. Questo perché le specifiche sono tipicamente stabilite osservando i risultati provenienti da un numero limitato di lotti ritenuti accettabili, fissando poi i criteri di accettazione da rispettare per i lotti successivi. Inoltre, processi “fissi” sono in genere

definiti e compresi durante lo sviluppo in un ambito molto ristretto di parametri operativi e possono successivamente risultare sensibili a cambiamenti delle caratteristiche delle materie prime. Di conseguenza, questo modo di procedere ha spesso portato a richiami di lotti dal commercio, carenza di prodotto sul mercato, sprechi e costi elevati di produzione. In conclusione, questa combinazione di processo di fabbricazione fisso (e non flessibile) e controlli numerosi è ciò che assicura la qualità nel sistema tradizionale.

Vediamo invece ciò che assicura la qualità nell'approccio QbD. Affermando che il concetto di QbD richiede la progettazione e lo sviluppo di formulazioni e processi di fabbricazione che garantiscano il raggiungimento di obiettivi di qualità predefiniti si vuole dire che la qualità del prodotto finito è assicurata dalla comprensione e dal controllo delle variabili della formulazione e di quelle del processo. Gli studi di ottimizzazione durante lo sviluppo sono pertanto condotti per determinare gli attributi formulativi critici e i parametri critici di processo e per valutare l'impatto delle loro variazioni sugli attributi di qualità del prodotto finito, così da identificare quello che viene chiamato "design space". Questo è definito come lo spazio entro il quale la combinazione e l'interazione delle variabili legate ai materiali e dei parametri di processo hanno dimostrato di garantire la qualità del prodotto finito. Operare all'interno di tale spazio (che sarà ovviamente soggetto all'approvazione delle autorità regolatorie in fase di revisione del CTD) non è considerato un cambiamento.

L'approccio QbD incoraggia inoltre chi sviluppa i prodotti ad impiegare procedure moderne di tipo statistico e analitico per definire le origine critiche della variabilità di prodotto/processo e di stabilire appropriati controlli di qualità. Da questo punto di vista, l'impiego di Process Analytical Technology (PAT) è una parte integrale del QbD, perché il paradigma si basa sull'uso di un monitoraggio del processo in tempo reale come parte di una strategia globale di controllo. La PAT è definita come un "sistema per progettare, analizzare e controllare il processo di fabbricazione attraverso misure effettuate durante il processo stesso degli attributi critici di qualità e di performance delle materie prime e delle fasi di processo, con l'obiettivo di assicurare la qualità del prodotto finito" (FDA, 2004). Prendiamo, ad esempio, il processo di miscelazione: mentre in un processo tradizionale sono fissati dei tempi di miscelazione prestabiliti, in un processo PAT la miscelazione continua fino a quando il sistema di misura PAT (basato, ad esempio, su una sonda NIR *in linea*, cioè nel miscelatore stesso) indica che la miscela è omogenea. E' chiaro che monitorando, valutando e "aggiustando" ogni lotto, facendo ricorso a sistemi convalidati di misura in corso di processo, il livello di assicurazione della qualità è più elevato.

QbD identifica quelle caratteristiche che sono critiche per la qualità dal punto di vista del paziente, le converte negli attributi che il prodotto finito dovrebbe avere e stabilisce come i parametri critici di processo possono essere variati per produrre costantemente un prodotto finito che abbia le caratteristiche desiderate. Per fare questo devono essere identificate le relazioni tra le variabili di formulazione e di processo (inclusi API, eccipienti e parametri di processo) e le caratteristiche del prodotto. Devono inoltre essere identificate le origini della variabilità. La conoscenza acquisita viene poi utilizzata per produrre un prodotto finito che abbia caratteristiche costanti e riproducibili nel tempo. Ecco quindi che alcuni elementi importanti del QbD sono:

- Definizione del Quality Target Product Profile;
- Progettazione e sviluppo del prodotto e del processo di fabbricazione;
- Identificazione dei parametri critici di qualità, dei parametri critici di processo e delle origini della variabilità;

- Controllo del processo di fabbricazione così da ottenere un prodotto di qualità costante nel tempo.

Nel “paradigma” QbD, la qualità farmaceutica è assicurata dalla comprensione e dal controllo delle variabili formulative e di processo. I controlli sul prodotto finito dovrebbero quindi servire *solo* per confermare la qualità del prodotto ma non fanno parte del controllo della riproducibilità del processo. Potremmo dire che con l’approccio QbD la riproducibilità viene dal “design”. La Figura 5 mostra un diagramma semplificato di assicurazione della qualità tipico dell’approccio QbD. Si noti che anche per un prodotto sviluppato in QbD ci sono delle specifiche, ma il loro ruolo è completamente diverso da quello dell’approccio tradizionale. In quest’ultimo, come già detto, ogni lotto deve essere analizzato e verificato per la sua rispondenza alle specifiche ed è tale rispondenza che assicura la riproducibilità del processo di fabbricazione. Nel paradigma QbD, invece, i vari lotti non necessariamente sono analizzati a fronte di specifiche in quanto la comprensione del processo e/o il controllo del processo fornisce sufficiente evidenza che tutti i lotti, se analizzati, risponderebbero alle specifiche. Le specifiche sono cioè utilizzate *solo* per confermare la qualità del prodotto e non la riproducibilità e il controllo del processo.

La Tabella 4 mette a confronti gli elementi dei due approcci descritti, QbT e QbD.

In pratica, applicando i principi delle tre linee-guida Q8, Q9 e Q10, lo sviluppo e l’ottimizzazione di formulazione e processo dovrebbero seguire il processo iterativo schematizzato in Figura 6. Da essa appare, nella prima fase del processo, la differenza tra il QbD per un nuovo prodotto e il QbD per un prodotto generico: per un prodotto nuovo, proveniente dalla ricerca, il TPP è in sviluppo mentre per un generico il TPP è definito dal foglietto illustrativo (“label”) del prodotto di riferimento. Il processo di ottimizzazione di un prodotto dipenderà dal tipo di prodotto in sviluppo. In ogni caso, includerà sempre la valutazione di una serie di opzioni, per esempio eccipienti di fornitori diversi, diversi “gradi” e quantità diverse e in combinazioni diverse o diversi materiali di confezionamento. Potrebbe inoltre includere la valutazione di diverse granulometrie dell’API o degli eccipienti. La granulometria può infatti essere critica per il rilascio del principio attivo al sito d’azione (ad esempio per sistemi inalatori) o per aspetti di processo (ad esempio per favorire la solubilizzazione di un principio attivo poco solubile in acqua o per garantire l’omogeneità di miscelazione). Successivamente, si acquisiranno dati di stabilità sulle formulazioni più promettenti, così da selezionare la migliore. Per quanto riguarda il processo, gli studi di ottimizzazione dovrebbero essere fatti pensando sempre alla futura scala industriale, così da identificare un processo che sia il più rappresentativo possibile della fabbricazione finale per il mercato.

La Parte II dell’ICH Q8 descrive i principi del QbD e le autorità regolatorie sono molto favorevoli all’applicazione di questo approccio in quanto, trattandosi di un approccio sistematico, forma la base per documenti registrativi basati su dati scientifici. Tuttavia, come già detto, l’approccio QbD non è al momento obbligatorio, esso può essere effettuato su base volontaria. ICH Q8 descrive pertanto due approcci allo sviluppo farmaceutico, quello definito “empirico” e quello più sistematico legato al QbD. In ogni caso, però, la linea-guida stabilisce che un prodotto deve essere progettato per rispondere alle necessità dei pazienti, la sua performance deve essere quella per la quale esso è stato sviluppato e basata su solidi principi scientifici. Quindi, indipendentemente dall’approccio che si segue, lo sviluppo farmaceutico deve comprendere come minimo i seguenti elementi:

- Definire il QTPP relativamente a qualità, sicurezza ed efficacia;
- Identificare i potenziali “Critical Quality Attributes” (CQAs) del prodotto finito;
- Determinare gli attributi critici del principio attivo e degli eccipienti, così da consentire lo studio ed il controllo di quelle caratteristiche che hanno un impatto sulla qualità del prodotto;
- Selezionare un appropriato processo di fabbricazione;
- Definire una strategia di controllo. Questa è definita come un insieme pianificato di controlli, derivati dalla comprensione di prodotto e processo, che assicurino la performance e la qualità del prodotto. I controlli possono includere parametri e attributi correlati all’API, ai componenti del prodotto, alle condizioni operative delle apparecchiature e degli ambienti, a controlli in corso di fabbricazione, alle specifiche del prodotto finito.

Se poi si decide di seguire l’approccio “avanzato”, si terrà conto dei seguenti elementi addizionali:

- Una valutazione e comprensione sistematica di formulazione e processo che includa l’identificazione, con attività sperimentali e applicazione della valutazione del rischio, degli attributi dei materiali e dei parametri di processo che possono avere un effetto sui CQAs del prodotto e la identificazione delle relazioni funzionali che legano gli attributi dei materiali e i parametri di processo ai CQAs del prodotto;
- Impiego della aumentata conoscenza su prodotto e processo in combinazione con la gestione del rischio della qualità per stabilire una appropriata strategia di controllo che può includere, ad esempio, una proposta di “design space” e/o di analisi di rilascio del prodotto in tempo reale (intendendo con questo termine la capacità di valutare e assicurare la qualità del prodotto finale sulla base di dati di processo).

Come già accennato, l’acquisizione di una conoscenza così approfondita può essere ottenuta con l’applicazione di metodi sperimentali quali “design of experiments” (col quale si possono ottenere le relazioni tra i fattori che influenzano il processo e l’output del processo stesso) e PAT.

Ogni processo farmaceutico è normalmente costituito da una serie di operazioni unitarie così da ottenere il prodotto finito. Una operazione unitaria è un’attività discreta che coinvolge cambiamenti fisici, ad esempio, per una tipica forma solida orale, la macinazione, la miscelazione, la granulazione, l’essiccamento, la compressione e il rivestimento.

Si definisce “attributo” qualsiasi proprietà o caratteristica fisica, chimica o microbiologica di un materiale (API, eccipiente, solvente, prodotto intermedio, adiuvante di processo, ecc.). Esempi di attributi di un materiale (“Material Attribute” – MA) sono la distribuzione granulometrica, il profilo di impurezze, il contenuto di acqua, la porosità, la sterilità e così via.

I parametri di processo riguardano il tipo di apparecchiatura e il settaggio della stessa, le condizioni operative (ad esempio, tempo, temperatura, pressione, velocità di rotazione, velocità di aggiunta di un ingrediente, pH, ecc.) e le condizioni ambientali (ad esempio, l’umidità). La qualità e la quantità di API e di eccipienti sono considerati attributi dei materiali.

Si definisce “attributo critico di qualità” (“Critical Quality Attribute” – CQA) una proprietà o caratteristica fisica, chimica o biologica che deve essere controllata direttamente o indirettamente e che deve essere entro un certo limite o intervallo appropriato per assicurare la qualità del prodotto (ICH Q8(R2)). I CQAs sono tipicamente associati all’API, agli eccipienti, agli intermedi e al prodotto finito.

E' durante lo sviluppo che devono essere studiati i materiali, i parametri di processo e gli attributi di qualità con lo scopo di determinare gli attributi critici dei materiali ("Critical Material Attributes" – CMAs), i parametri critici di processo ("Critical Process Parameters" – CPPs) e gli attributi critici di qualità per ogni processo, stabilendo tra essi ogni possibile correlazione. Il processo di identificazione dei CQAs partendo dal QTPP è schematizzato in Figura 7 (si tenga presente che il QbD identifica le caratteristiche critiche per la qualità dal punto di vista del paziente, convertendole negli attributi che il prodotto finito dovrebbe avere). Un parametro di processo diventa critico se ha un'influenza diretta e significativa sui "critical quality attributes" quando esso viene variato all'interno di un limitato range operativo. Pertanto, per essere sicuri che il processo produca la qualità desiderata, ogni CPP dovrebbe essere monitorato o controllato. Analogamente, un "material attribute" diventa critico (CMA) quando un cambio realistico di quell'attributo può avere un impatto significativo sulla qualità del prodotto che si ottiene. A puro titolo di esempio, in Tabella 5 sono elencati i parametri di processo e gli attributi di qualità per una delle tipiche operazioni unitarie del processo di compressione, la granulazione a umido con miscelatore-granulatore ad elevato sforzo di taglio. Tabelle di questo genere sono ormai comuni nella letteratura scientifica e possono essere utilizzate come punto di partenza. In Figura 8 è mostrata, a livello generale, la correlazione tra CMAs, CPPs e CQAs, mentre in Figura 9 è mostrata, a titolo di esempio, la relazione tra CMAs, CPP, e CQAs per la fase di compressione del processo di fabbricazione di una compressa.

La robustezza di un processo è la sua capacità di dimostrare qualità e performance accettabili e al tempo stesso di tollerare la variabilità degli input (API, eccipienti, condizioni operative, apparecchiature e fattori umani). Per un certo processo, si effettuano studi di robustezza e si valutano gli effetti delle variazioni dei parametri di processo. Poi, usando la valutazione del rischio e i risultati del lavoro sperimentale, si identificano i CPPs da una lista parametri di processo e lo stesso vale per l'identificazione dei CQAs, come mostrato in Figura 7. In base a questa analisi si stabiliscono anche i limiti per i CPPs all'interno dei quali la qualità del prodotto finito è assicurata. Idealmente, i dati per identificare li CPPs dovrebbero provenire da processi su scala industriale, ma questo è raramente possibile durante lo sviluppo e normalmente si demanda al technology transfer e alla convalida di processo la valutazione finale. Inutile dire che anche la robustezza di un processo è qualcosa che non può essere valutata dai risultati delle analisi sul prodotto finito! Essa deve, invece, essere incorporata nel "design" e nello sviluppo del prodotto. Per capire cosa si intende per "robustezza" di un prodotto può essere utile l'esempio che segue. Abbiamo detto che un parametro è critico quando una variazione realistica di quel parametro porta al non rispetto del QTPP. Quindi, il fatto che un parametro sia critico o meno dipende da quanto ampia è la variazione che si vuole considerare. Come esempio estremo, se in una granulazione a umido si opera a velocità zero dell'agitatore principale, il processo fallirà sempre. La prima fase della classificazione dei parametri è quindi la definizione dell'intervallo di interesse, che possiamo chiamare "spazio operativo potenziale" ("Potential Operating Space" – POS). Il POS è la regione tra il valore massimo e il valore minimo di interesse per chi sviluppa un prodotto per ciascun parametro di processo. Nelle fasi iniziali dello sviluppo di un processo, i valori dei vari parametri operativi e i loro limiti di tolleranza sono dettati dall'esperienza e dal buon senso. E' chiaro che se si adotta un POS molto ampio, il carico di lavoro per Sviluppo Farmaceutico diventa elevato e si aumenta la probabilità che uno o più parametri siano critici; se invece si adotta un POS molto stretto, il POS deve contenere la variabilità dei parametri di processo attorno ai valori target. Dai risultati dei primi studi formulativi

e di processo, un parametro che mostrerà una relazione significativa con un CQA del prodotto finito sarà oggetto di approfondimento in una serie di prove sperimentali dai cui risultati si definiranno con più precisione le tolleranze inizialmente scelte. Questo diventa il cosiddetto “Proven Acceptable Range” (PAR) per quel parametro di processo. All’interno di questo intervallo si definirà un range operativo effettivo per quel parametro, denominato “Normal Operating Range” (NOR). Lo stesso per i vari parametri di processo. Il PAR riflette l’intervallo entro il quale un parametro può variare senza avere impatto sui CQAs. La capacità di un processo di produrre consistentemente un prodotto di qualità all’interno del NOR è indice di bassa variabilità di processo. Se la differenza (delta) tra il NOR ed il PAR è relativamente ampia, un processo può essere considerato robusto rispetto a quel parametro (Figura 10). Invece, un processo che opera in un NOR che è vicino al PAR (basso valore di delta), può dar luogo ad escursioni oltre il PAR: questo processo può non essere sufficientemente robusto e avrà bisogno di un controllo del processo più attento per garantire che lavori bene e consistentemente all’interno del PAR.

Al termine degli studi di robustezza e di ottimizzazione è molto utile redigere una relazione tecnica in cui riportare i dati più importanti della preformulazione, le attività di ottimizzazione, gli studi di stabilità. Sarà in questa relazione che si giustificherà la scelta della formulazione e del processo, il “design space” identificato e le specifiche dell’API e degli eccipienti. Un documento di questo genere (il cui titolo potrebbe essere “Product Optimization Report” o “Formulation/Process Justification Document”) è molto utile per le attività di technology transfer (trasferimento alla Produzione del prodotto) e per redigere il documento di registrazione.

Cercando di combinare aspetti di qualità, di business, di fattibilità industriale e aspetti regolatori, la lista che segue è un tentativo di elencare i requisiti “ideali” che le funzioni chiave coinvolte nella produzione per il mercato (Produzione, Quality Control e Quality Assurance) vorrebbero assicurati in un prodotto (processo, formulazione e confezionamento) proveniente dallo Sviluppo:

- Eccipienti: sicurezza di impiego, di uso consolidato per la via di somministrazione di interesse, disponibili nel Paese dove si fa la produzione commerciale, disponibilità da più di un fornitore qualificato, disponibilità di “Drug Master File” (DMF);
- Confezionamento primario: conforme ai requisiti ambientali e legislativi per i mercati cui il prodotto è destinato, disponibilità da più di un fornitore qualificato, disponibilità di DMF, buona e riproducibile funzionalità (rispondenza ai test d’uso e ai requisiti desiderati dal “cliente”);
- Formulazione e Processo: conoscenza delle relazioni tra CMAs, CPPs e CQAs;
- Tecnologie produttive disponibili e consolidate al sito finale di Produzione;
- Robustezza del prodotto finito;
- Metodi analitici convalidati e facilmente applicabili dal Controllo Qualità;
- Rispondenza dei lotti di prodotto finito alle specifiche;
- Resa elevata e riproducibile;
- Costo totale di produzione accettabile (in particolare se è presente un “device”);
- Stabilità: in linea con QTPP.

Concludiamo questo paragrafo con alcune domande. Abbiamo visto che il fine dell’approccio QbD è quello di creare qualità in principi attivi, eccipienti e prodotti finiti grazie alla comprensione e al monitoraggio delle relazioni tra i CQAs di un prodotto finito e i CPPs. La prima domanda è: qual è il punto di inizio? La risposta è: gli studi di preformulazione. Se questi sono inadeguati, ci sarà una

aumentata probabilità che il progetto formulativo non abbia successo. Non c'è bisogno, in questa fase iniziale dello sviluppo, di pensare a esperimenti sofisticati utilizzando il “design of experiments”. C'è però bisogno di produrre dei dati di qualità perché solo così possiamo essere sicuri di prendere delle buone decisioni, con una buona base scientifica. La seconda domanda è: quando finisce il QbD? Le linee-guida Q8, Q9 e Q10 ci dicono chiaramente che il QbD dura per tutto il ciclo di vita di un prodotto. Finisce quindi quando l'azienda prende la decisione di non commercializzare più quel prodotto. Il QbD è un processo continuativo: occorre continuare a monitorare i dati dei vari lotti per garantire che tutti i lotti sono all'interno del “design space”. Infine, abbiamo visto come le tre linee-guida Q8, Q9 e Q10 insistano sul fatto che la comprensione del prodotto si dovrebbe basare su un razionale scientifico di alto livello e sul concetto di qualità. Ma cosa si intende per qualità? Una definizione pragmatica è quella dell'ICH Q8, a sua volta ripresa dalla linea-guida ICH Q6 (“Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances”), secondo cui la qualità è la adeguatezza di un principio attivo o di un prodotto finito verso l'uso cui sono destinati. Questo termine include attributi legati a identità, titolo e purezza (i “pilastri” della sezione di Chemistry e Pharmacy del CTD). Un'altra definizione, data da Jane Woodcock, la Direttrice del “Center for Drug Evaluation and Research” (CDER) della FDA è forse più in linea con i concetti del QbD: un prodotto è di alta qualità se non è contaminato e produce in modo riproducibile i benefici terapeutici promessi al paziente nel foglio illustrativo. La definizione ICH si concentra sulle specifiche di un prodotto, mentre l'altra pone l'attenzione sulla performance del prodotto. Per quanto diverse, entrambe sono valide.

2. L'adesione regolatoria e alle GMPs nell'industria farmaceutica

Le aziende farmaceutiche operano in un ambiente molto “regolamentato” e molte attività devono prima ricevere l'approvazione degli enti regolatori (ad esempio, FDA ed EMA). Anche durante lo sviluppo, nessun studio clinico può iniziare se prima non c'è l'approvazione regolatoria. L'azienda sottopone agli enti regolatori dei Paesi dove ha luogo la sperimentazione clinica un dossier, chiamato IND (Investigational New Drug) negli Stati Uniti e IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) in Europa, nel quale vengono riportati i dati preclinici (tossicologia, farmacocinetica, metabolismo, farmacologia), i dati relativi al principio attivo e al prodotto finito (Chemistry & Pharmacy) e i dati clinici disponibili (a meno che non si tratti del primo studio clinico nell'uomo). Quando tutte le fasi degli studi clinici sono completate, l'azienda sottopone il dossier per la registrazione (NDA – New Drug Application e CTD – Common Technical Document, rispettivamente in USA ed Europa), in cui sono riportate tutte le informazioni accumulate durante gli anni dello sviluppo e, di nuovo, le autorità competenti decidono se approvare o non approvare il medicinale, oppure se richiedere maggiori informazioni e eventuali nuovi studi prima dell'approvazione. Naturalmente, la produzione ed il controllo delle specialità medicinali approvate deve avvenire in officine farmaceutiche previamente ispezionate ed approvate dalle autorità regolatorie. In seguito al superamento di tale ispezione, il fabbricante ottiene la Manufacturing and Importation Authorization e riceve un certificato di Good Manufacturing Practice (GMP) che attesta che tutte le attività che si svolgono in quell'officina sono condotte in accordo con i principi delle GMPs. Questo è vero anche per la produzione e il controllo dei prodotti finiti destinati alla sperimentazione clinica, occorre cioè, almeno in Europa, un'autorizzazione specifica per questo tipo di prodotti, che pure si ottiene dopo superamento di un'ispezione regolatoria, tesa a verificare il

rispetto delle GMPs. La validità di queste certificazioni ha durata limitata, nel senso che le autorità regolatorie sottopongono le officine farmaceutiche a ispezioni successive, generalmente ogni due anni, per verificare che la fabbricazione e i metodi utilizzati siano ancora adeguati per garantire la qualità del prodotto finito, ossia che queste attività abbiano continuato ad essere svolte senza deviazioni dalle GMPs.

Che cosa sono le Good Manufacturing Practices? Le GMPs (in Italiano NBF – Norme di Buona Fabbricazione) sono un insieme di regole che descrivono i metodi, le attrezzature, i mezzi e la gestione delle produzioni per assicurarne gli appropriati (e richiesti) standard di qualità. E' in base a tali regole che deve avvenire la produzione dei medicinali. Alla base delle GMPs c'è il concetto già espresso nella sezione precedente secondo cui la qualità di un prodotto deve essere costruita nel prodotto stesso durante il processo di fabbricazione, tenendo sotto controllo non solo il risultato finale, ma anche le varie fasi della produzione. Questo è un concetto di cui il "paziente medio" non è in genere consapevole. Al momento di assumere un medicinale, il consumatore non ha la possibilità di "toccare con mano" (ad esempio con l'odore, il tatto, o la vista) che il prodotto che sta assumendo è "sicuro" (identità, titolo e purezza) e funzionerà (è efficace). Il consumatore si aspetta che ogni lotto di prodotto abbia adeguati standard di qualità e sia sicuro ed efficace, ma non è consapevole di come le autorità regolatorie assicurano che i processi di fabbricazione garantiscano tali standard. Le GMPs hanno come fondamento il fatto che il controllo sul prodotto finale non è, da solo, sufficiente a garantire la qualità: si tratta di un controllo fatto su un campione molto piccolo di un lotto di produzione (ad esempio, su 100 compresse prese da un lotto costituito da 2 milioni di compresse) perché, certamente, tale lotto è destinato ai pazienti e non si può "distruggere" la maggior parte delle unità per sottoporle ai controlli analitici! E' quindi importante che i medicinali siano fabbricati in condizioni e seguendo pratiche tali da garantire che la qualità sia costruita nel "design" e nel processo di fabbricazione in ogni sua unità operativa. Avere locali di produzione che siano in buona condizione, avere impianti che siano qualificati e mantenuti in un buono stato di manutenzione, avere personale che sia qualificato e addestrato e avere processi affidabili e robusti sono esempi di come le GMPs aiutino ad assicurare sicurezza ed efficacia del prodotto finale. Ma perché c'è bisogno delle GMPs? Un'azienda all'avanguardia tecnologica, con personale competente e responsabile, non potrebbe essere capace di fare in modo di produrre prodotti di qualità? In parte la risposta è "Sì, potrebbe", però il lavoro dell'industria farmaceutica deve essere guidato da certe aspettative e, come in tutte le attività industriali, c'è bisogno di regole, a maggior ragione per il fatto di fabbricare prodotti che possono salvare la vita di un paziente oppure, se sono impuri, causare grave danno alla salute. Le GMPs sono state emesse per la prima volta dalla FDA nel 1963 (28 FR 6385) successivamente alla tragedia del Talidomide e quel primo documento rappresenta il fondamento delle attuali GMPs. Già da allora il campo di azione delle GMPs sono stati la produzione, il controllo, il confezionamento e la conservazione dei medicinali. Una definizione di GMPs che anticipa alcuni concetti che saranno ripresi in seguito è la seguente: "GMP è quella parte della assicurazione di qualità (Quality Assurance) che ha lo scopo di assicurare che i prodotti vengano fabbricati in modo da risultare consistentemente di qualità adeguata per l'uso che se ne intende fare" (Eudralex – Volume 4). Le GMPs, pertanto, hanno per oggetto sia la produzione che il controllo di qualità. Le GMPs coprono tutti gli aspetti della produzione, dai materiali (API, eccipienti, materiali di confezionamento) agli edifici e agli impianti, all'igiene e all'addestramento del personale. E' indispensabile che esistano procedure scritte per ogni processo e attività che possa avere impatto sulla qualità del prodotto e ci devono essere sistemi che assicurino in modo

documentato che si seguono consistentemente le procedure corrette in ogni fase del processo e ogni volta che si produce un prodotto.

Perché sono importanti le GMPs? Perché minimizzano i rischi insiti in ogni processo produttivo farmaceutico, che non possono essere eliminati con il controllo sul prodotto finito. Alcuni di questi rischi possono essere, ad esempio:

- Una contaminazione inaspettata del prodotto (con altri prodotti), che può causare grave danno alla salute;
- Una etichetta sbagliata sui contenitori (esempio di “mix-up”), il che significa che il paziente riceverebbe il prodotto sbagliato;
- Una quantità troppo bassa o troppo alta di principio attivo, che può portare ad un trattamento non efficace o ad effetti collaterali.

Possiamo quindi dire che le GMPs sono importanti perché:

- mantengono il processo sotto controllo;
- prevengono le contaminazioni;
- prevengono i “mix-ups” e gli errori;
- permettono un risparmio sui costi;
- assicurano un prodotto sicuro e di qualità.

Le GMPs si esplicano fondamentalmente attraverso le seguenti attività:

- Creare un sistema di qualità (manager di Quality Assurance, Persona Qualificata);
- Documentare, tramite apposite registrazioni, ogni aspetto del processo, ogni attività e ogni operazione (procedure, “batch records”, schede analitiche, schede degli strumenti e dei macchinari, ecc.);
- Avere un sistema di distribuzione (documentato) che minimizzi ogni rischio di qualità per il prodotto;
- Utilizzare personale che abbia ricevuto un’apposita formazione (che deve essere documentata);
- Verificare con regolarità il buon funzionamento degli strumenti e dei macchinari (taratura e calibrazione);
- Occuparsi di pulizia e sanitizzazione (di locali e apparecchiature), così da prevenire la contaminazione crociata;
- Convalidare i processi e i metodi analitici e qualificare gli strumenti (protocolli e report di convalida)
- Gestire le eventuali deviazioni o cambiamenti dai processi standard;
- Gestire i reclami e i richiami dal commercio (“recalls”).

Insomma, le GMPs sono **dappertutto!**

Deve essere chiaro che le GMPs non sono istruzioni prescrittive su come fabbricare un prodotto. Le GMPs sono una serie di principi generali ai quali ci si deve attenere durante la produzione. Le GMP non sono delle “checklists” e non descrivono come va fatto il lavoro; esse definiscono il risultato richiesto del lavoro svolto. Quando un’azienda crea il proprio sistema di qualità e i propri processi di fabbricazione, ci possono essere parecchi modi di rispettare i requisiti GMPs. E’ responsabilità dell’azienda determinare il sistema di qualità più efficace ed efficiente. Ad esempio, le GMPs non dicono che è richiesto un sistema di documentazione; tuttavia una delle frasi più ricorrenti nelle

GMPs è che “devono esserci ed essere seguite procedure scritte per ...”. Se in un’azienda non ci fosse un sistema di documentazione, come potrebbe essere rispettato il requisito specifico di avere procedure scritte?

Da questo deriva il concetto che le GMPs sono “flessibili”: le GMPs richiedono al fabbricante di valutare il risultato, di decidere come quel risultato può essere meglio raggiunto e poi di implementarlo.

Molto spesso si trova l’acronimo cGMPs, che significa “Current Good Manufacturing Practices” e sta ad indicare che le GMPs continuano ad evolvere e vanno considerate “dinamiche” e quindi passibili di variazioni correlate con l’emergere di nuove tecnologie o nuove concezioni. E’ un po’ come contemporaneamente guardare in uno specchietto retrovisore (guardando alle GMPs finora applicate) e guidare (guardando in avanti). Oltre che “correnti” è da mettere in evidenza il fatto che queste regole sono considerate dalle autorità regolatorie come “minime”, rappresentano cioè i requisiti di minima che obbligatoriamente le aziende devono rispettare per poter avere un giudizio di conformità.

Se un’azienda non rispetta le GMPs il prodotto viene considerato “contaminato” (negli Stati Uniti il termine corrispondente è “adulterated”). Questo termine significa che il prodotto è stato fabbricato in condizioni non conformi con le GMPs. Questo non significa che necessariamente c’è qualcosa di sbagliato in quel prodotto. L’impatto delle violazioni alle GMPs dipende dalla natura di tali violazioni e dallo specifico prodotto in questione. Le misure che le autorità regolatorie prendono in caso di deviazioni alle GMPs sono di tipo preventivo, perché il processo di fabbricazione non è stato in qualche modo rispondente agli standard di qualità richiesti. Ma potrebbe risultare che il controllo sul prodotto indichi che esso è all’interno delle specifiche. Tuttavia, proprio perché il processo non risponde ai criteri di qualità richiesti, le autorità possono chiedere il richiamo del prodotto dal mercato.

Le GMPs si applicano ai medicinali per uso umano e veterinario, ai prodotti alimentari, ai dispositivi medici e anche ai cosmetici. Poiché il concetto di “buone pratiche” si è steso a vari aspetti della filiera del farmaco, è venuto in uso l’acronimo GXP, in cui la X è il descrittore di riferimento ad una specifica serie di linee-guida di qualità. Ecco alcuni esempi:

- GLP (“Good Laboratory Practices) per laboratori che svolgono studi non clinici (tossicologia e farmacologia su animali). L’acronimo italiano è BPL (Buone Pratiche di Laboratorio);;
- GCP (“Good Clinical Practice”) per gli studi clinici;
- GDP (“Good Distribution Practice”) per grossisti e distributori;
- GDP (“Good Documentation Practice”);
- GPvP (“Good Pharmacovigilance Practice)

Lo scopo delle linee-guida GXP è quello di assicurare che un prodotto è sicuro e adeguato per l’uso che se ne intende fare. Aspetti chiave delle GXP sono la “tracciabilità” (la capacità di ricostruire la “storia” del prodotto) e la “responsabilità” (conoscere chi ha fatto che cosa e quando). E’ ovvio che la documentazione è critica per garantire la rispondenza alle GXP. Alcuni esempi applicativi dei requisiti GXP nel ciclo di vita di un prodotto sono illustrati nelle Figure 11 e 12.

Facciamo un passo indietro e torniamo alla “storia” delle GMPs, perché questo servirà per introdurre alcuni aspetti sull’organizzazione dell’industria farmaceutica. Tralasciando il documento del 1963, il documento base per le GMPs è quello pubblicato dalla FDA nel 1978 nel “Code of Federal Regulations” – Title 21, Section 210 (“cGMP in manufacturing, processing, packing or

holding on drugs; general”); Section 211 (“cGMP for finished pharmaceutical”). Il documento non ha mai avuto revisioni significative e riporta i principi fondamentali che devono obbligatoriamente essere rispettati nella produzione di medicinali. L’applicazione è demandata ad una serie di documenti specifici (linee-guida per l’industria, per gli ispettori, regolamenti, ecc.) che invece vanno incontro ad aggiornamenti continui.

In Europa i documenti di riferimento sono i seguenti:

- Direttiva 91/412/EEC del 23/07/1991: “Principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for veterinary use”;
- Direttiva 2003/94/EC dell’8/10/2003: “Principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use and for medicinal products for human use in experimental phase”;
- Volume 4 dell’EudraLex della Commissione Europea: “Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines”. Si tratta di una guida per l’interpretazione dei principi e delle linee-guida delle GMPs il cui contenuto è il seguente:

- **Introduction**

- **Part I – Basic Requirements for Medicinal Products**

- Chapter 1 Pharmaceutical Quality System
- Chapter 2 Personnel
- Chapter 3 Premise and Equipment
- Chapter 4 Documentation
- Chapter 5 Production
- Chapter 6 Quality Control
- Chapter 7 Outsourced Activities
- Chapter 7 Contract Manufacture and Analysis
- Chapter 8 Complaints and Product Recall
- Chapter 9 Self Inspection

- **Part II – Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials**

- **Part III – GMP related documents**

- Site Master File
- Q9 Quality Risk Management
- Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System
- MRA¹ Batch Certificate
- Template for the “written confirmation” for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use

- **Annexes**

Dei 19 Annexes riportati sono di particolare importanza per la produzione farmaceutica l’Annex 1 (“Manufacture of Sterile Medicinal Products”), l’Annex 2 (“Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use”), l’Annex 8 (“Sampling of Starting and Packaging Materials”), l’Annex 9 (“Manufacture of Liquids, Creams and Ointments”), l’Annex 11 (“Computerised Systems”), l’Annex 13 (“Manufacture of Investigational Medicinal Products”), l’Annex 15 (“Qualification and validation”), l’Annex 16 (“Certification by a Qualified person and Batch Release”), l’Annex 17 (“Parametric Release”) e l’Annex 19 (“Reference and Retention Samples”).

Queste linee-guida Europee alle GMP sono regolarmente aggiornate così da riflettere il continuo miglioramento delle “best practices” nel campo della qualità e queste revisioni sono rese pubblicamente disponibili sul sito web della Commissione Europea (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

Nell'industria farmaceutica, prima dell'introduzione delle GMPs la qualità era demandata alla funzione Controllo Qualità (CQ) e ci si concentrava sulle specifiche del prodotto finito (cioè ci si basava essenzialmente sull'esito dei controlli sul prodotto finito). Questo portava all'individuazione del difetto solo saltuariamente. Gli errori erano frequenti e c'era relativamente poca documentazione. Successivamente, negli anni '70-'80 si è avuta l'introduzione delle GMPs e la creazione di un sistema di qualità con la funzione Quality Assurance (QA). Si è data molta più attenzione al processo di produzione con l'introduzione della convalida (“validation”) e con i controlli in corso di processo. La documentazione è aumentata in maniera rilevante (ad esempio con le procedure scritte (SOPs o POS – Standard Operating Procedures o Procedure Operative Standard) e con i protocolli e reports di convalida. Questo sistema ha rappresentato un indubbio vantaggio, però la qualità restava ancora sostanzialmente a carico del Controllo Qualità. E' a partire dagli anni '90 che si è introdotto il concetto di “qualità totale” e questo ha portato all'attuale “pharmaceutical quality system” dell'Eudralex. La convalida si è estesa anche alla pulizia delle apparecchiature e la documentazione è ancora aumentata. Questo ha creato le basi per l'introduzione, negli anni 2000 dei concetti di “risk analysis” e di QbD. Produzione, Quality Control, Qualified Person e Quality Assurance sono funzioni chiave dell'organizzazione di uno stabilimento farmaceutico. Produzione e Quality Control devono essere indipendenti l'uno dall'altra e ci sarà anche un responsabile separato del Quality Assurance. Pur avendo compiti specifici, molte responsabilità sono condivise ed è compito del “senior management” dell'azienda fare in modo che siano ben definiti ruoli e responsabilità.

In una organizzazione di questo genere, certamente i costi della qualità sono aumentati, ma questo è compensato dai benefici apportati dal sistema stesso di qualità, ad esempio:

- Progettazione e pianificazione della produzione e dei flussi di lavoro;
- Conoscenza del prodotto e del processo;
- Processi sotto controllo, che consistentemente si traducono in prodotti conformi ai requisiti di qualità;
- Tutte le attività sono condotte in accordo con le GMPs;
- Le responsabilità manageriali sono ben specificate.

Il costo è elevato, ma si evitano i costi legati alla “non conformità” (scarti, non rispondenza alle specifiche, rilavorazioni, richiami, ecc.) e questo giova anche alla reputazione dell'azienda. Grazie al sistema di qualità i costi di giacenza sono diminuiti.

E' indubbiamente enorme il peso della documentazione, l'elenco seguente è solo un esempio dei più importanti documenti GMP:

- Linee di condotta aziendali;
- SOPs;
- Specifiche;
- MBR (Master Batch Record): è il documento che descrive nella sua interezza il processo di fabbricazione;

- Manuali della qualità;
- Master plans: sono documenti che sottolineano i principi coinvolti nelle attività chiave della produzione farmaceutica. Uno dei più importanti è il “Validation Mater Plan”, un programma scritto che riporta i principi ai quali l’azienda si atterrà nella qualifica di ambienti, “utilities” e impianti e nella convalida dei processi, della pulizia e dei sistemi computerizzati;
- Master files: sono documenti che forniscono alle autorità regolatorie informazioni confidenziali su locali, impianti, processi, ingredienti, ecc. Citiamo, ad esempio, il Site Master File (SMF), che riporta informazioni generali sul sito di produzione e sulle operazioni GMP di produzione e controllo condotte in quel sito. Pure molto importante è il Drug Master File, utilizzato in USA, che si riferisce a principi attivi, eccipienti o materiali di confezionamento;
- Protocolli e reports di convalida;
- Product Specification File (PSF): si tratta di un documento fondamentale per la produzione di prodotti in sperimentazione clinica (IMPs – Investigational Medicinal Products), che contiene tutte le informazioni per elaborare istruzioni scritte dettagliate su fabbricazione, controllo, approvazione e spedizione di un IMP.
- Moduli vari;
- Documenti vari.

Questa mole di documentazione richiede naturalmente un impegno molto alto in termini di tempo e di personale per la sua redazione e per la sua gestione e, per sottolineare questo aspetto, in alcuni articoli si scherza sul significato dell’acronimo GMP dicendo che esso si riferisce a “Great Mountain of Paper”!

In conclusione, le GMPs trovano applicazione in tutti gli aspetti della produzione farmaceutica:

- Stabilimenti e impianti;
- Produzione;
- Principi attivi;
- Eccipienti;
- Confezionamento ed etichettatura;
- Controllo di qualità e laboratori;
- Quality Assurance;
- Ricevimento e spedizioni;
- Addestramento del personale;
- Convalide;
- Reclami;
- Sistema di documentazione;
- Aspetti regolatori;
- Prodotti investigazionali (IMPs).

Non possiamo che ribadire il concetto che le GMPs sono **dappertutto**! A maggior ragione se si considera che esistono linee-guida sulle GMP emesse non solo da EMA e FDA, ma anche da agenzie che si occupano attivamente di salute pubblica, come l’Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO – World Health Organization) e associazioni internazionali che si occupano di affari farmaceutici, come PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), che ha come obiettivo principale quello di migliorare la cooperazione tra

aziende farmaceutiche e autorità regolatorie. A titolo di curiosità, giusto per dare maggior forza a questo concetto di “ubiquità” delle GMPs, citiamo la pubblicazione nel 2012 da parte della Malesia, paese che fa parte della PIC/S, delle Good Manufacturing Practices for *Halal* Pharmaceuticals, cioè per quei prodotti farmaceutici che, conformemente ai principi mussulmani, devono contenere solo ingredienti permessi (appunto *halal*) dalla legge Islamica.

3. Programma del corso

Il corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche (CTF) fornisce buone conoscenze sulle attività di preparazione e controllo delle forme farmaceutiche, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti tecnologici e chimico-fisici. Nei vari corsi ad indirizzo tecnologico gli studenti acquisiscono informazioni approfondite sulla preformulazione, sulla biofarmaceutica, sulla formulazione e sulla conservazione delle forme farmaceutiche. E' inoltre ben evidenziato il ruolo fondamentale della forma di dosaggio nel determinare la disponibilità del principio attivo al sito d'azione. Anche le “operazioni unitarie” che fanno parte di un processo farmaceutico sono ben descritte e si danno le basi fisiche di tali operazioni (solubilizzazione, miscelazione, compressione, liofilizzazione, ecc.). Vengono introdotti i concetti di base per il corretto utilizzo delle principali apparecchiature utilizzate nelle varie fasi dei processi farmaceutici, così da fornire agli studenti la capacità di individuare i parametri critici di processo che potranno influenzare la qualità dei prodotti. Si fornisce infine una panoramica integrata delle fasi previste per lo sviluppo di un medicinale fino all'immissione in commercio del prodotto. Questo tipo di formazione porta senza dubbio ad una buona conoscenza dei processi farmaceutici, che è certamente utile per l'inserimento nella realtà industriale.

Abbiamo però visto nei paragrafi precedenti come sia complessa la realtà industriale. Durante il corso di laurea gli studenti di CTF sentono parlare di organizzazione di uno stabilimento farmaceutico, di GMPs e di convalida, ma si tratta di nozioni fornite in modo non strutturato. Con l'obiettivo specifico di far capire meglio agli studenti di CTF com'è strutturato e come funziona uno stabilimento farmaceutico, si è deciso di inserire nel corso “Fabbricazione industriale dei medicinali” una serie di lezioni, tenute da docenti operanti all'interno dell'industria, che approfondiscano questi temi. Il fine ultimo è quello fornire un valore aggiunto all'inserimento dei laureati in CTF nella realtà delle aziende farmaceutiche.

Per la definizione del programma del corso ci siamo riferiti all'Eudralex Volume 4 – “Good manufacturing practice (GMP) Guidelines” aggiungendo alcuni argomenti altrettanto interessanti, quali il technology transfer e la produzione degli IMPs. Il programma sarà pertanto così articolato:

- Introduzione alle esigenze dell'industria farmaceutica, sistema di qualità, “compliance” regolatoria e aspetti organizzativi

Si darà di una visione d'insieme sulle esigenze dell'industria farmaceutica, sull'importanza della “compliance” regolatoria e sulle GMPs. Si discuterà del significato del termine qualità di un medicinale, definibile come “la sua idoneità all'uso al quale esso è destinato” e, come tale non separabile da sicurezza ed efficacia. Si parlerà del sistema di qualità di uno stabilimento farmaceutico. Questi elementi saranno combinati con l'organizzazione di uno stabilimento e con il ruolo che svolgono le funzioni chiave, in particolare Produzione, Controllo Qualità e Quality Assurance. Molti dei temi trattati verranno ripresi nelle lezioni successive, ma l'obiettivo di

questa introduzione dovrebbe essere quello di fornire le basi per la comprensione dei temi specifici e anche far capire che tutti gli argomenti oggetto del corso sono in realtà strettamente interconnessi (Figura 13).

- Forniture di materiali e servizi; ispezioni

Materie prime (principi attivi ed eccipienti) e materiali di imballaggio dovrebbero essere acquistati solo da fornitori “approvati”. Questo implica la qualifica del fornitore, che ne attesta l’affidabilità nel fornire in modo consistente un materiale di qualità. Il processo di qualifica passa inevitabilmente attraverso una verifica approfondita della qualità del materiale e, se necessaria, anche una verifica ispettiva (“audit”), nel corso della quale si prendono in considerazione aspetti quali il grado di conoscenza delle GMP, il Sistema di Qualità del fornitore e le condizioni utilizzate per la produzione ed il controllo del materiale in questione. Tali audits possono essere condotti dal fabbricante del prodotto finito o da enti ufficialmente accreditati.

Anche nel caso di attività appaltate all’esterno, di qualunque tipo esse siano (fornitura di servizi, produzione e/o analisi conto terzi, ecc.) il rispetto delle GMPs deve essere garantito. Pertanto, oltre ad un contratto scritto tra azienda (“Contract Giver”) e fornitore di servizi (“Contract Acceptor”), il “Contract Giver” deve verificare che i principi delle GMPs siano rispettati e deve monitorare e verificare la performance del “Contract Acceptor”, in quanto è il “Contract Giver” ad avere la responsabilità ultima sulle attività condotte da un fornitore di servizi o da un produttore esterno. Anche in questi casi lo strumento dell’audit è essenziale e anche le Autorità Regolatorie si aspettano che il “Contract Giver” effettui audits periodici dei suoi fornitori di servizi.

Accanto alle verifiche ispettive esterne, esistono anche ispezioni interne (“auto-ispezioni”). Si tratta di uno strumento inteso a monitorare l’attuazione e lo stato delle GMPs all’interno dell’Azienda. Questi audits interni dovrebbero essere condotti in modo indipendente e dettagliato da parte di personale aziendale competente. E’ anche possibile avere audits indipendenti, condotti da esperti esterni. Tutte le osservazioni fatte durante l’audit interno dovrebbero essere valutate e condivise con i responsabili competenti. Inutile dire che ci dovrà essere un report scritto contenente tutte le osservazioni fatte durante l’ispezione nonché le proposte di misure correttive necessarie per risolvere le non conformità registrate. Lo stato di conformità alle GMP dei diversi reparti deve essere costantemente monitorato con audit di follow-up durante le quali viene anche valutata l’efficacia delle azioni correttive realizzate a seguito delle non conformità registrate durante l’audit precedente.

- Documentazione

Abbiamo visto come la documentazione rappresenti una parte essenziale del sistema di qualità e sia cruciale per poter operare in “compliance” con le GMP. In questa lezione si parlerà di alcuni dei principali tipi di documentazione, in particolare di Procedure Operative Standard, facendo un esempio pratico di come impostare il sistema delle SOPs, così che gli studenti si rendano effettivamente conto di quello che si deve fare, evitando che l’argomento resti per loro qualcosa di astratto. Ma si parlerà anche di Site Master File, di “batch record”, ecc. Si parlerà anche di “Buone pratiche di documentazione” e dei requisiti di archiviazione e conservazione della documentazione.

- **Personale e Organizzazione**

Il Capitolo 2 dell'Eudralex è dedicato al personale e inizia affermando che “la corretta fabbricazione dei prodotti medicinali si basa sulle persone. Per questa ragione ci deve essere un numero sufficiente di persone qualificate che realizzino tutti i compiti che sono responsabilità del fabbricante”. Naturalmente, non basta che le singole persone capiscano in modo chiaro le loro responsabilità, queste ultime devono anche essere riportate per iscritto. Inutile aggiungere che tutto il personale deve conoscere i principi delle GMPs e tutti devono ricevere un addestramento continuo (che dovrà essere registrato) in funzione delle necessità specifiche. Questi concetti saranno la base della lezione. Si parlerà anche di “Qualified Person” (QP) e del suo ruolo importantissimo e delicatissimo allo stesso tempo nella certificazione e nel “rilascio” dei lotti, così come illustrato nell'Annex 16 dell'Eudralex. Parte della lezione riprenderà i concetti accennati nella lezione introduttiva, fornendo un approfondimento di come è organizzato uno stabilimento farmaceutico.

- **Gestione del rischio**

Abbiamo già accennato all'importanza di incorporare i principi della gestione del rischio all'industria farmaceutica. Questo è infatti l'argomento specifico della linea-guida ICH Q9, riportata nella “Part III – GMP related documents” dell'Eudralex. In accordo con la linea-guida, la valutazione del rischio per la qualità dovrebbe essere basata su conoscenza scientifica ed essere in ultima analisi correlata alla protezione del paziente. La lezione fornirà una visione generale di cosa si intende per “quality risk management”, accennando alle possibili metodologie e facendo capire perché è importante la gestione del rischio. Trattandosi di un argomento certamente lontano dal background tecnico fornito durante il corso di laurea in CTF, sarà importante anche in questo caso dare alla lezione un approccio pratico, che ne renda possibile il raggiungimento degli obiettivi.

- **Locali, impianti, apparecchiature e sistemi computerizzati**

E' fin troppo ovvio dire che locali e impianti devono essere situati, progettati, costruiti, utilizzati e tenuti in manutenzione in modo che siano adeguati alle attività che si conducono. Nel deciderne dislocazione e progettazione, si deve considerare la possibilità di garantire una pulizia efficace e una facile manutenzione, così da evitare la contaminazione crociata, l'accumulo di polvere o di particelle e, in generale, qualsiasi possibile effetto negativo sulla qualità dei prodotti. Si devono anche prendere precauzioni per evitare l'accesso di personale non autorizzato, in particolare per le aree di produzione, di controllo qualità e di stoccaggio. Ci devono essere locali e impianti dedicati per la produzione di prodotti altamente sensibilizzanti (penicilline) o di preparazioni biologiche (ad esempio a base di microorganismi viventi), così da minimizzare il rischio di conseguenze avverse a causa della contaminazione crociata. Le operazioni di produzione dovrebbero essere condotte in impianti separati anche per certi antibiotici, citotossici, ormoni e prodotti altamente attivi, per i quali solo in casi particolari si può accettare il principio delle lavorazioni a campagne negli stessi impianti. Tutti i locali di produzione devono essere opportunamente ventilati, con sistemi di controllo dell'aria (temperatura e, quando necessario, umidità e filtrazione). Le operazioni di pesatura delle materie prime dovrebbero avvenire in aree apposite. I controlli di processo possono essere condotti all'interno delle aree di produzione purché non ci sia rischio per la produzione.

Nell'area magazzino, ci devono essere zone separate per i prodotti in quarantena e per il campionamento delle materie prime e zone segregate per i materiali/prodotti respinti o richiamati o ritornati dal mercato.

Anche per le apparecchiature di produzione, l'attenzione è focalizzata sulla loro "pulibilità". La loro pulizia sarà effettuata in accordo con dettagliate procedure scritte e il loro stoccaggio dovrà avvenire solo in aree pulite e in condizioni asciutte. Le parti che vengono a contatto con il prodotto devono essere costruite con materiali non "reattivi" o assorbenti. Le apparecchiature dovrebbero essere installate in modo da far sì che la movimentazione di materiali, attrezzature mobili e personale non presenti rischi per la qualità.

In considerazione dell'impiego crescente di sistemi computerizzati, la lezione tratterà anche di sistemi computerizzati utilizzati come parte delle attività condotte in GMP. Tali applicazioni devono essere convalidate e l'infrastruttura IT deve essere qualificata, in accordo con l'Annex 11 dell'Eudralex.

- Taratura, Qualifica, Manutenzione

Il principio generale che governa qualunque "sistema" farmaceutico è che l'utilizzatore deve fornire l'evidenza documentale che il sistema sia "qualificato" e che il relativo processo produttivo sia "convalidato" prima della produzione del prodotto finito.

Tutti gli strumenti di produzione e tutti gli strumenti di misura (meccanici, elettronici, ecc.) devono essere opportunamente calibrati contro uno standard, così da assicurarne una adeguata e continua performance relativamente ad accuratezza e precisione. Deve esserci un programma scritto di calibrazione e le calibrazioni devono essere condotte in accordo con specifiche procedure scritte.

La qualifica è l'attività che dimostra che uno specifico "sistema" (locali, apparecchiature o parti di esse) funzionino correttamente e diano i risultati attesi. La differenza con l'attività di "convalida" è che quest'ultima fornisce la garanzia documentata che uno specifico "sistema", processo o attrezzatura produrrà in modo riproducibile un prodotto che risponda alle specifiche e ai requisiti di qualità predeterminati. Quindi, a rigore, apparecchiature, sistemi e locali sono "qualificati" mentre processi/procedure (cioè il modo in cui si usano i "sistemi") sono "convalidati".

Tipicamente, si distinguono le attività di qualifica in "Design Qualification" (DQ), che è la verifica documentata che il "sistema" di cui ci stiamo occupando è idoneo all'impiego che se ne intende fare; "Installation Qualification" (IQ), che è la verifica documentata che il "sistema" sia conforme alla progettazione approvata e alle raccomandazioni del fornitore; "Operational Qualification" (OQ), che è la verifica documentata che locali, sistemi e apparecchiature, così come installati o modificati, si comportano come devono all'interno dei range operativi stabiliti e "Performance Qualification" (PQ), che è la verifica documentata che il "sistema" possa comportarsi in modo efficiente e riproducibile in base al metodo di processo approvato e alle specifiche del prodotto.

Di qualifica si occupa l'Annex 15 dell'Eudralex, dal quale sono tratte le definizioni suddette delle varie tipologie di qualifica. La lezione approfondirà questi concetti, cercando, una volta di più, di renderli meno astratti possibili. Si parlerà anche di manutenzione, altro aspetto fondamentale in un ambiente GMP, in quanto parte dello sforzo generale di continua

“compliance” alle GMP: non solo si deve fare in modo che un “sistema” funzioni correttamente, ma si deve anche “mantenere” tale stato.

- Produzione

Il responsabile di Produzione è, insieme con i responsabili di Quality Control e di Quality Assurance, una delle persone chiave nell’organizzazione di uno stabilimento farmaceutico. Le attività di produzione devono ovviamente seguire le GMPs e hanno l’obiettivo di ottenere prodotti di qualità desiderata, in linea con quanto riportato nel documento di autorizzazione all’immissione in commercio. Con il termine “produzione” si intendono tutte le attività coinvolte nella preparazione di un medicinale, dal ricevimento dei materiali, al processo di fabbricazione e confezionamento, fino al suo completamento come prodotto finito.

Un’attenzione particolare deve essere posta al rischio di contaminazione crociata, ponendo in atto tutte le misure per evitarla. Il processo deve essere convalidato. In questa lezione saranno descritte attività e responsabilità della produzione, si parlerà dei requisiti degli ambienti, si daranno le definizioni di “prodotto finito”, “prodotto intermedio” e “prodotto in bulk”, si parlerà di resa e di “reconciliation”, e si accennerà alle attività di confezionamento. Una parte della lezione verrà dedicata alla produzione dei prodotti “sperimentali” (“investigational medicinal products”), chiarendone le peculiarità, sia dal punto di vista operativo che di autorizzazione regolatoria.

- Technology Transfer, Convalida di metodi e processi

Il technology transfer è un processo di lavoro aziendale il cui obiettivo è il trasferimento della conoscenza del processo e del prodotto tra Sviluppo e Produzione o tra siti produttivi così da consentire la fabbricazione del prodotto. Questa conoscenza crea le basi per il processo di fabbricazione, per la “control strategy”, per la convalida di processo e per il continuo miglioramento durante il ciclo di vita del prodotto. Il technology transfer ha dunque un ruolo chiave per questo suo porsi tra lo sviluppo farmaceutico (dove si crea la conoscenza) e, passando attraverso la convalida di processo, la produzione per il mercato (che deve realizzarsi in una situazione di controllo). Il trasferimento della conoscenza dallo Sviluppo alla Produzione non è semplice, perché queste due funzioni aziendali sono tra loro molto diverse e hanno obiettivi diversi. Tuttavia, se il trasferimento della conoscenza non avviene in modo corretto, l’azienda rischia di ritardare la registrazione di nuovi prodotti, con notevole impatto finanziario. Nel corso della lezione si descriveranno le attività principali del technology transfer, si definiranno gli “attori” (cioè le funzioni aziendali) principalmente coinvolti nel processo e si forniranno gli elementi per la realizzazione di un technology transfer di successo. Proprio perché un “buon” technology transfer è propedeutico per una produzione routinaria senza problemi, in questa lezione si parlerà anche di convalida di processo. Per far capire che cosa sia la convalida di processo, si può dire che questa attività ha lo scopo di dimostrare che un processo funziona sempre, in ogni momento, durante tutto il ciclo di vita di un prodotto. La convalida di processo contribuisce dunque significativamente ad assicurare la qualità di un prodotto. Storicamente la convalida di processo si è finora basata sulla produzione di successo di tre lotti consecutivi, ma questo concetto sta ora cambiando per allineare la convalida ai moderni concetti di qualità descritti in ICH Q8, Q9 e Q10. Si parlerà anche di convalida di metodi analitici perché è ovvio che una “control strategy” che si serva di metodi analitici non convalidati non può assicurare la qualità del prodotto.

- **Controllo Qualità**

In accordo con l'Eudralex, il Controllo Qualità (CQ) o Quality Control (QC) si occupa del campionamento, delle specifiche, delle analisi, della documentazione e delle procedure di “rilascio” dei lotti, in modo da assicurare che siano utilizzati i saggi necessari ed approvati dalle Autorità regolatorie e che i materiali non siano “rilasciati” per l'uso né i prodotti finiti siano “rilasciati” per il mercato fino a che la loro qualità non sia stata accertata e giudicata conforme ai requisiti.

In questa lezione saranno illustrati i requisiti descritti nel Capitolo 6, l'organizzazione e le attività necessarie per soddisfare tali requisiti in un reparto di Controllo Qualità ed il ruolo di tale reparto nei vari flussi operativi aziendali.

Durante la lezione saranno anche affrontati altri temi specifici: la convalida dei metodi di analisi, l'uso di sistemi informativi dedicati, gli studi di stabilità, la gestione dei risultati fuori specifica.

- **Gestione delle modifiche, delle deviazioni e delle non conformità**

Se si opera in un modello tradizionale, definito nel primo paragrafo come “quality by testing”, che prevede parametri di processo fissi, la possibilità che nel corso del ciclo di vita si apportino dei cambiamenti, anche di tipo migliorativo, è molto limitata perché tali cambiamenti sono soggetti ad approvazione regolatoria. Di fatto, si può affermare che le richieste delle Autorità Regolatorie per modifiche dopo l'approvazione rappresentino una barriera al miglioramento del processo di produzione e di controllo. Applicando il paradigma “quality by design” questa situazione è destinata a cambiare significativamente, così come sta cambiando, grazie alle attività ICH, la “visione” delle autorità regolatorie: sistema qualità applicato all'intero ciclo di vita del prodotto e promozione dell'approccio della qualità attraverso la gestione del rischio e la conoscenza del processo (ICH Q8, Q9 e Q10). Si dovrebbe quindi arrivare ad un approccio regolatorio più flessibile, che porti le Autorità Regolatorie, sulla base del rischio, ad adeguare il livello di supervisione per la fase di registrazione, per la valutazione dei cambiamenti post-registrazione e per le modalità con cui saranno condotte le ispezioni GMP. Il risultato finale dovrebbe essere la rimozione delle barriere al miglioramento continuo e un più efficiente uso delle risorse da parte dell'Industria e delle Autorità. Per rinforzare questo concetto, si può citare il Capitolo 1, “Pharmaceutical Quality Systems”, della Parte I dell'Eudralex, che parla di “Product Quality Review” (PQR): si devono riesaminare periodicamente tutti i prodotti medicinali con l'obiettivo di verificare la “solidità” del processo e l'appropriatezza delle specifiche sia delle materie prime che del prodotto finito, così da evidenziare eventuali trend e identificare possibili miglioramenti del prodotto e del processo. D'altra parte, in accordo con l'ICH Q10, il Pharmaceutical Quality System (PQS) consiste dei seguenti 4 elementi centrali:

- Monitoraggio della performance del processo e della qualità del prodotto;
- Azione correttiva e azione preventiva (CAPA);
- Gestione delle modifiche;
- Riesame da parte del management aziendale della performance del processo e della qualità del prodotto.

Non solo i cambiamenti apportati al processo o ai metodi analitici devono far parte della PQR, ma anche le deviazioni o le non conformità. Per queste ultime, si deve avviare una

investigazione, alla quale dovrebbero far seguito, possibilmente in tempi ragionevoli, l'identificazione dell'origine del problema e le azioni correttive proposte.

Come si vede, gli argomenti trattati sono molti, tutti tesi a far capire come funziona l'industria farmaceutica e le sue esigenze. Alcuni di essi possono apparire tra loro indipendenti, ma di fatto non è così (la Figura 13 illustra l'interconnessione tra gli argomenti del corso). Al termine del corso ci sarà una prova scritta, sia con domande a risposta multipla sia con domande che richiedano un minimo di elaborazione. La trattazione dei vari temi sarà generale ma anche sufficientemente approfondita da fornire una visione d'insieme su attività e problematiche dell'industria farmaceutica. Ovviamente non si pretende che gli studenti che frequenteranno il corso siano poi subito in grado di districarsi nelle complesse dinamiche aziendali, ma siamo convinti che il corso rappresenti un vantaggio competitivo sia in sede di colloquio di assunzione, sia nel facilitare l'inserimento nella realtà aziendale.

Tabella 1: Principali ostacoli nel portare un nuovo farmaco sul mercato

Attività	Requisiti
Ricerca	Brevettabilità del candidato Meccanismo d'azione Copertura di un vuoto terapeutico Potenza e selettività
Tossicologia	Margine terapeutico elevato Assenza di proprietà carcinogene, teratogene, mutagene
Clinica	Profilo effetti collaterali accettabile Durata d'azione accettabile
Produzione API	Sintetizzabile e scalabile
Sviluppo farmaceutico	Formulazione stabile, rispondente alle richieste dei "clienti"
Affari regolatori	Qualità dei dati e della documentazione
Produzione prodotto finito	Fattibile Costo accettabile Qualità in linea con i requisiti degli enti regolatori (AIFA, EMA, FDA, ecc.)

Figura 1: Visione schematica del processo di Ricerca e Sviluppo

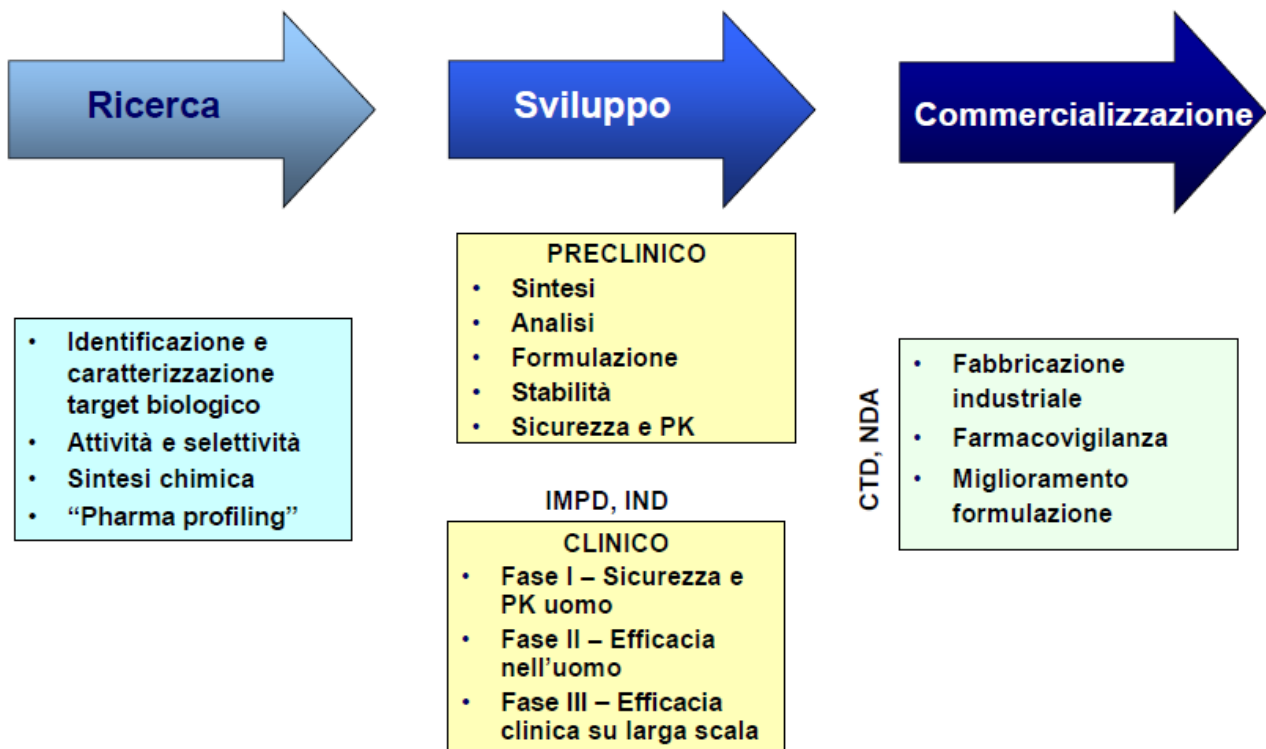


Tabella 2: Esempio di “Target Product Profile” (TPP) per un prodotto orale fittizio

Attributi critici	TPP
Malattia da trattare	Artrite
Tipo di pazienti	Adulti sopra i 40 anni e pazienti geriatrici
Via di somministrazione	Orale
Efficacia	Attività analgesica e anti-infiammatoria superiore alla attuale terapia “standard”
Sicurezza/Tollerabilità	Assenza di effetti avversi a livello gastro-intestinale
Farmacoeconomia	Costi ridotti grazie al fatto che si previene il progredire della malattia
Dosaggio e presentazione	Compresa rivestita a rilascio immediato Non più di due dosaggi
Confezionamento	Blister con barriera nei confronti dell’umidità
Processo	Apparecchiature standard per la produzione di compresse
Aspetto	Compresse di dosaggio diverso differenziate per colore
Territori per il mercato	Europa, Stati Uniti, Giappone
Costo prodotto	Non più del 10% del prezzo commerciale
Prezzo commerciale	Equivalentemente o inferiore a quello dell’attuale terapia standard

Tabella 3: Esempio di QTPP per un prodotto parenterale liofilizzato

Elemento del QTPP	Target
Forma farmaceutica	Polvere o “pastiglia” liofilizzata, sterile, monodose
Via di somministrazione	IV (dopo ricostituzione)
Dosaggio unitario	50 e 100 mg/flacone
Sistema contenitore/chiusura	Flacone di vetro, Tipo I, da 20 mL, chiuso con tappo di gomma e ghiera di alluminio con “flip-off” di plastica, di colore diverso per i due dosaggi
Composizione	Eccipienti già utilizzati in prodotti commerciali somministrati per via endovenosa
Attributi di qualità del prodotto finito	Aspetto Identificazione Titolo Uniformità di contenuto Prodotti di degradazione Contenuto di acqua residua Solventi residui (se rilevante) Sterilità Endotossine batteriche Tempo di ricostituzione Aspetto e pH e della soluzione ricostituita
Stabilità	Almeno 24 mesi a temperatura ambiente (t.a.)
Istruzioni per la somministrazione	Ricostituzione con 7,5 o 15 mL (per i flaconi da 50 e 100 mg, rispettivamente) di soluzione sterile di Sodio cloruro 0.9% o Destrosio 5%
Stabilità dopo la ricostituzione	Almeno 5 ore a t.a. e 24 ore a 2°-8°C

Figura 2: Relazione tra formulazione, processo e confezionamento

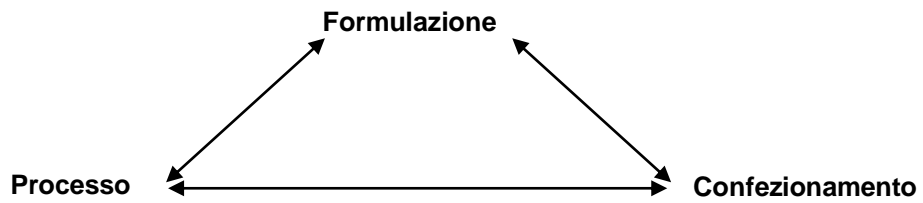


Figura 3: Diagramma della visione integrata dell'ICH sulla qualità farmaceutica

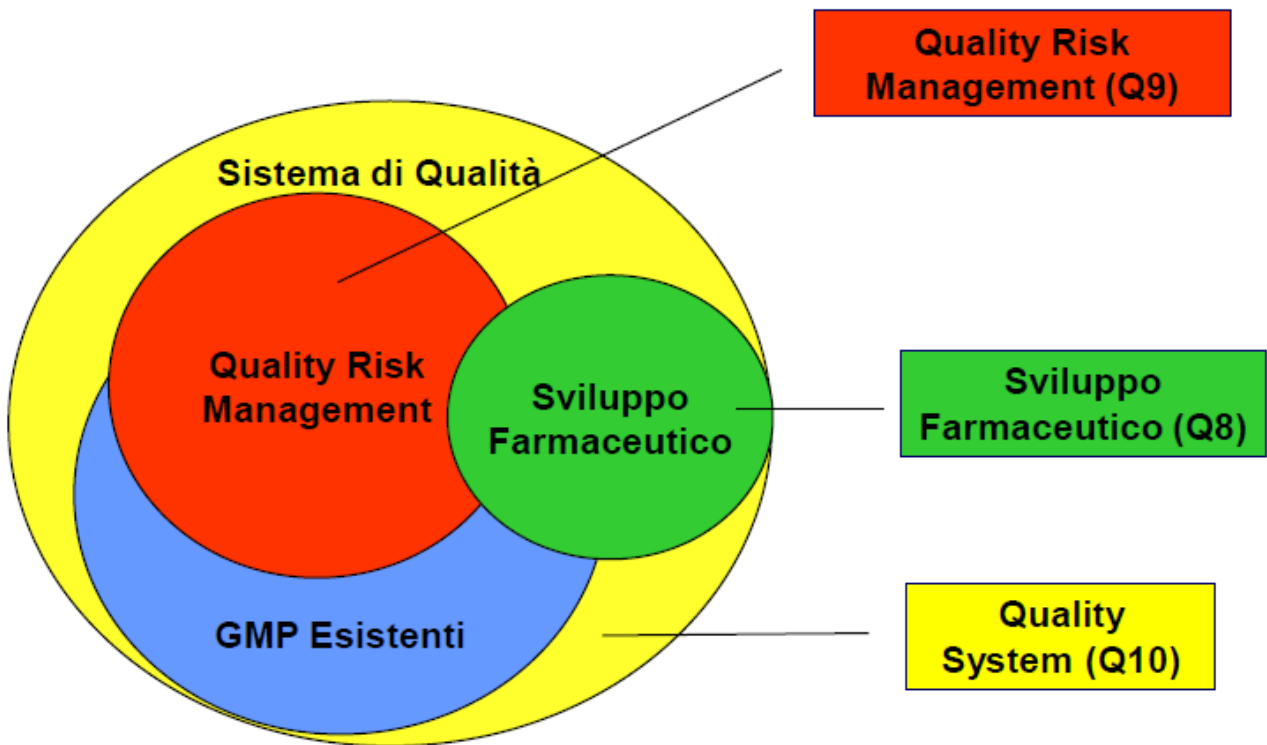
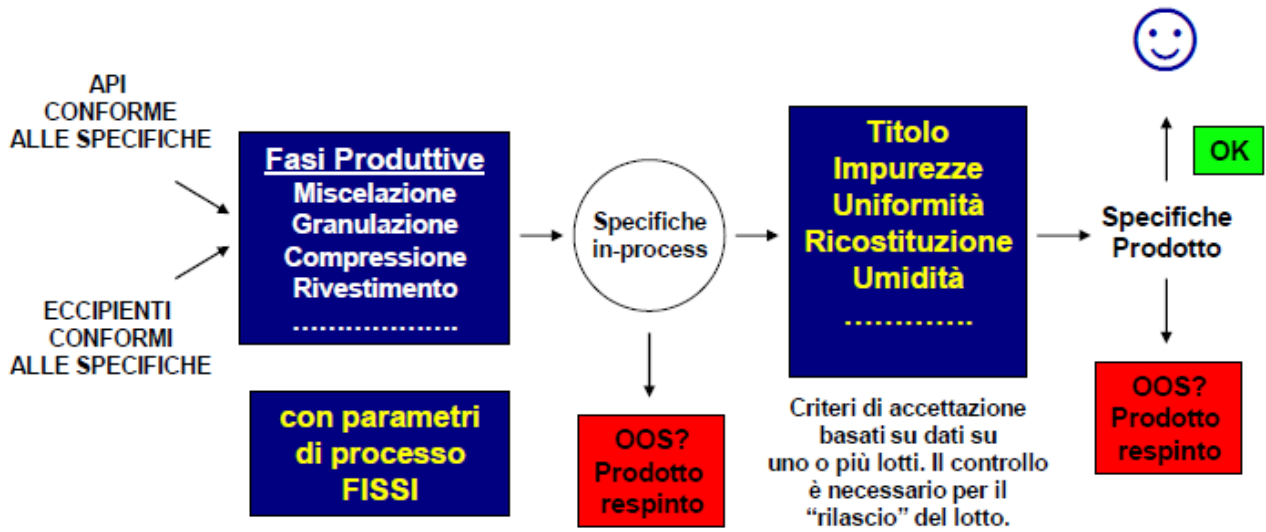
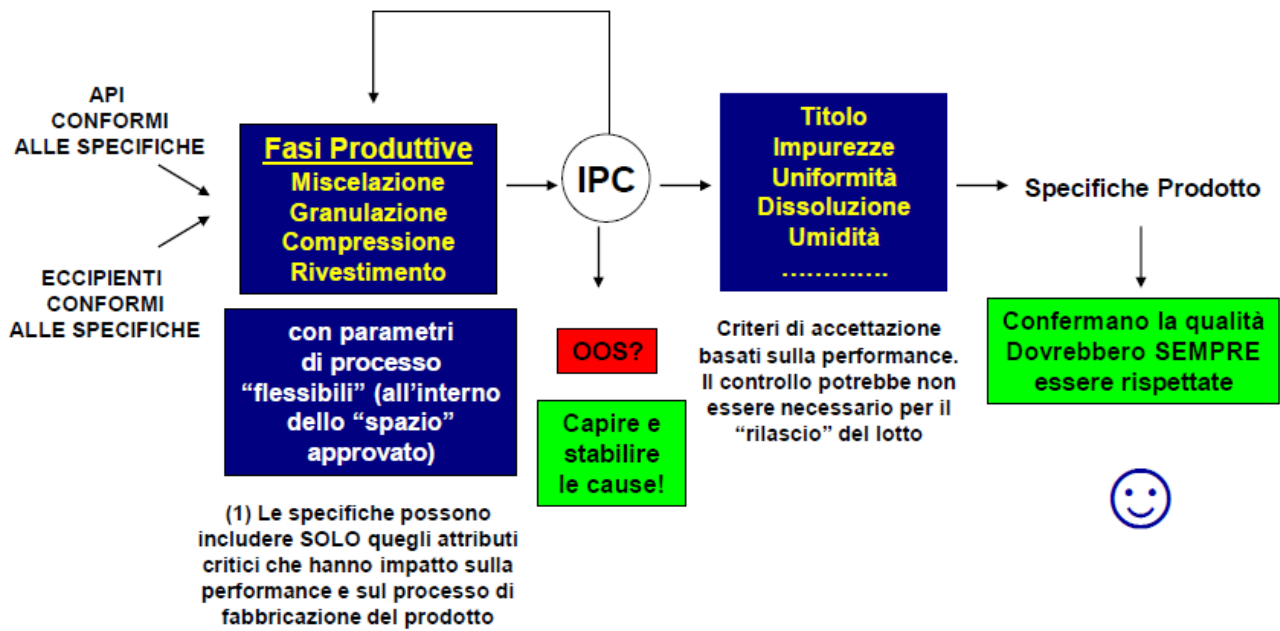


Figura 4: Diagramma semplificato di controllo qualità per un processo di fabbricazione di compresse usando il Quality by Testing



OOS: Out of Specification

Figura 5: Diagramma semplificato di assicurazione della qualità per un processo di fabbricazione di compresse usando il Quality by Design



IPC: In-Process Controls
OOS: Out of specification

Tabella 4: Confronto tra approccio “tradizionale” (QbT) e quello QbD

Elementi	Approccio QbT	Approccio QbD
Sviluppo farmaceutico	Spesso basato su empirismo. Spesso condotto modificando una variabile per volta.	Sistematico, basato sulla comprensione meccanicistica dei contributi che attributi dei materiali e parametri di processo hanno su CQAs. Esperimenti multivariati per capire prodotto e processo. Definizione del “design space”. Si utilizzano strumenti PAT.
Sviluppo del prodotto e del processo	Documenti regolatori con alta “concentrazione” di dati – informazione spesso disarticolata. Specifiche basate sulla storia dei lotti. Processi “congelati” – scoraggiano i cambiamenti.	Documenti regolatori ricchi di conoscenza – dimostrazione che il prodotto e il processo sono compresi. Specifiche basate sui requisiti di performance del prodotto. Processo flessibile all’interno del “design space” – rende possibile un miglioramento continuo.
Gestione del rischio	Strategia di controllo gestita soprattutto dai controlli di processo e sul prodotto finito. Decisione sulla qualità dissociata da aspetti scientifici e valutazione del rischio.	Strategia di controllo basata sul rischio – Possibilità di rilascio in tempo reale. Decisione sulla qualità basata sulla comprensione del processo e sulla gestione del rischio.
Convalida di processo	Rigida e prefissata (i primi 3 lotti industriali) – occhi puntati sulla riproducibilità (spesso evitando ogni variazione).	Aggiustabile all’interno del “design space” – occhi puntati sulla strategia di controllo e sulla robustezza (comprendendo e controllando ogni variazione).
Controllo del processo	Controlli analitici in corso di processo “off-line” per decisione “GO-NO GO” – risposta lenta. Qualità assicurata dai controlli e dalle ispezioni.	Gestione del controllo della variabilità del processo basata sugli attributi critici – verifica continua della qualità. Qualità costruita nel prodotto e nel processo, basata su conoscenza scientifica.
Gestione del ciclo di vita	Reazione a problemi e OOS; richiesti cambiamenti regolatori dopo l’approvazione.	Miglioramento continuo consentito all’interno del “design space”

Figura 6: Approccio iterativo e applicazione di ICH Q8, Q9 e Q10 per stabilire il “design space” e la strategia di controllo

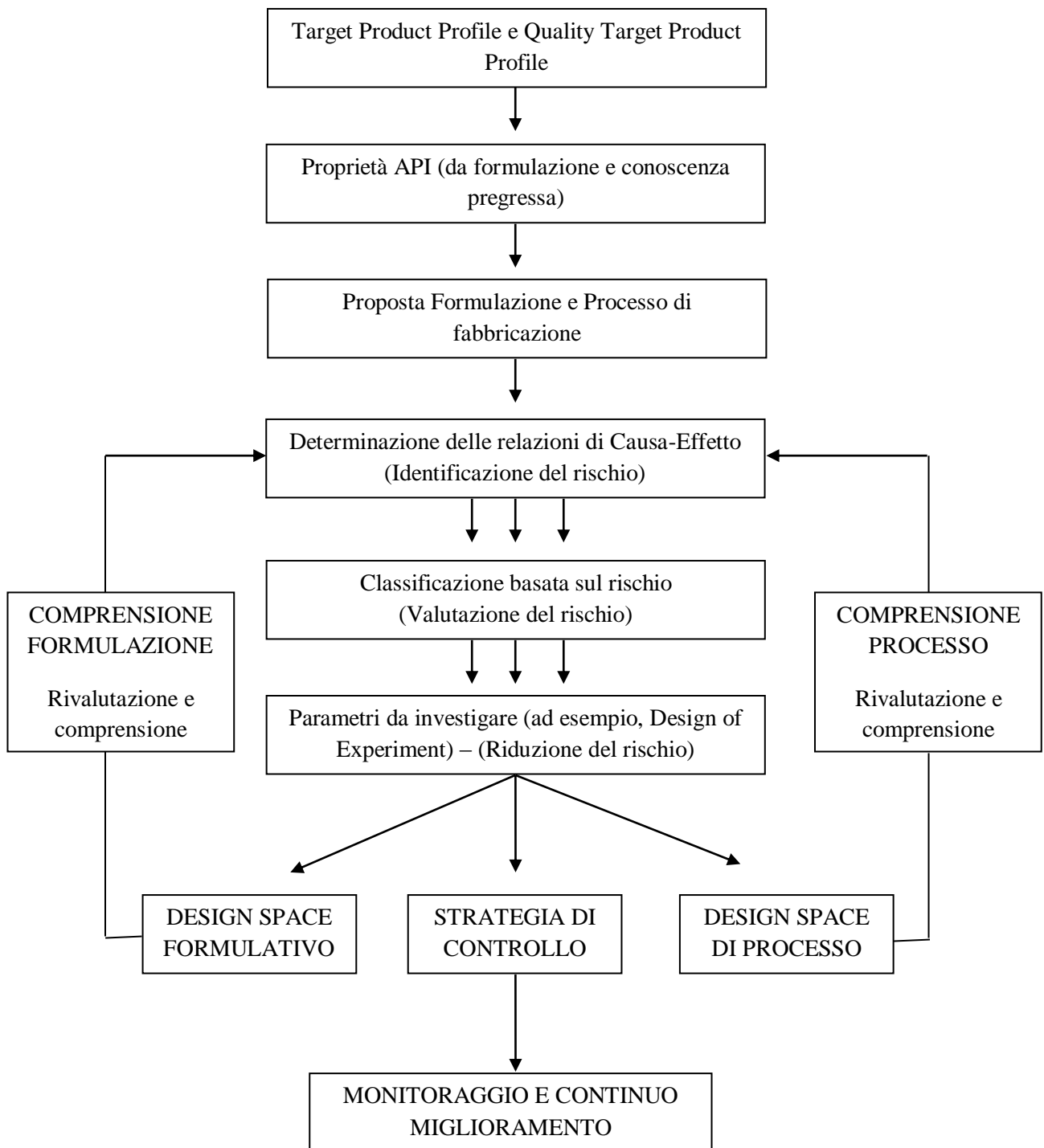


Figura 7: Identificazione dei “Critical Quality Attributes” partendo dal “Quality Target Product Profile”

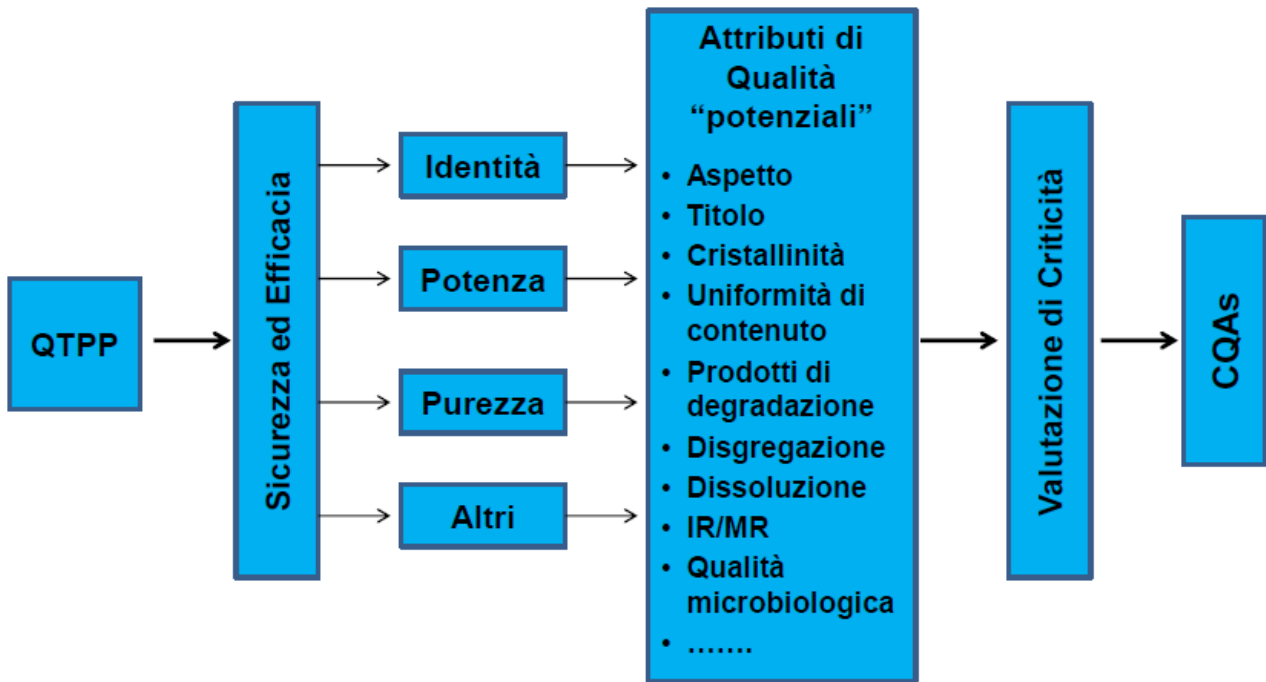
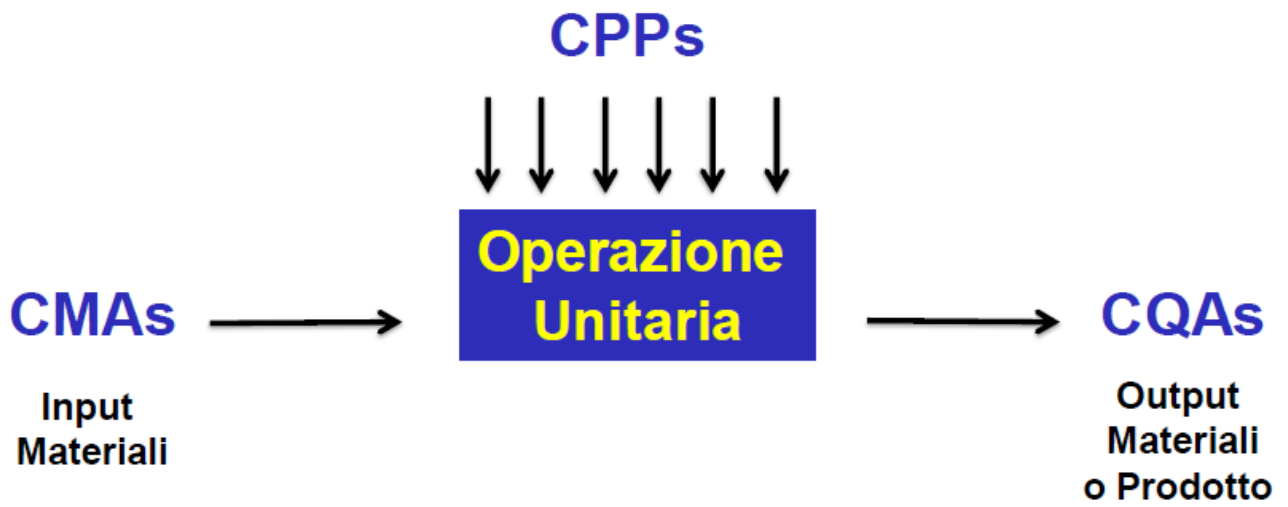


Tabella 5: Parametri di processo e “potential quality attributes” per la granulazione a umido con miscelatore-granulatore ad elevato sforzo di taglio

Operazione unitaria	Tipici parametri di processo	Attributi di qualità (potenziali)
Granulazione a umido con miscelatore-granulatore ad elevato sforzo di taglio	Tempo di miscelazione prima dell'aggiunta del legante	Uniformità della miscela
	Velocità, configurazione e localizzazione dell'agitatore principale	Scorrevolezza
	Velocità e configurazione del frantumatore	Contenuto di umidità
	Tipo e localizzazione dell'ugello di spruzzo	Dimensioni particelle e distribuzione dimensionale
	Metodo di aggiunta del legante	Dimensioni granuli e distribuzione granulometrica
	Temperatura soluzione legante	Forza e uniformità dei granuli
	Velocità di aggiunta della soluzione legante	Forma solida
	Tempo di miscelazione post-granulazione	
	Temperatura contenitore	

Figura 8: Relazione generale CMA s - CPPs - CQAs



$$\text{CQAs} = f(\text{CPP}_1, \text{CPP}_2, \text{CPP}_3 \dots \text{CMA}_1, \text{CMA}_2, \text{CMA}_3 \dots)$$

Figura 9: CMA, CPP, e CQAs per la fase di compressione del processo di fabbricazione di una compressa

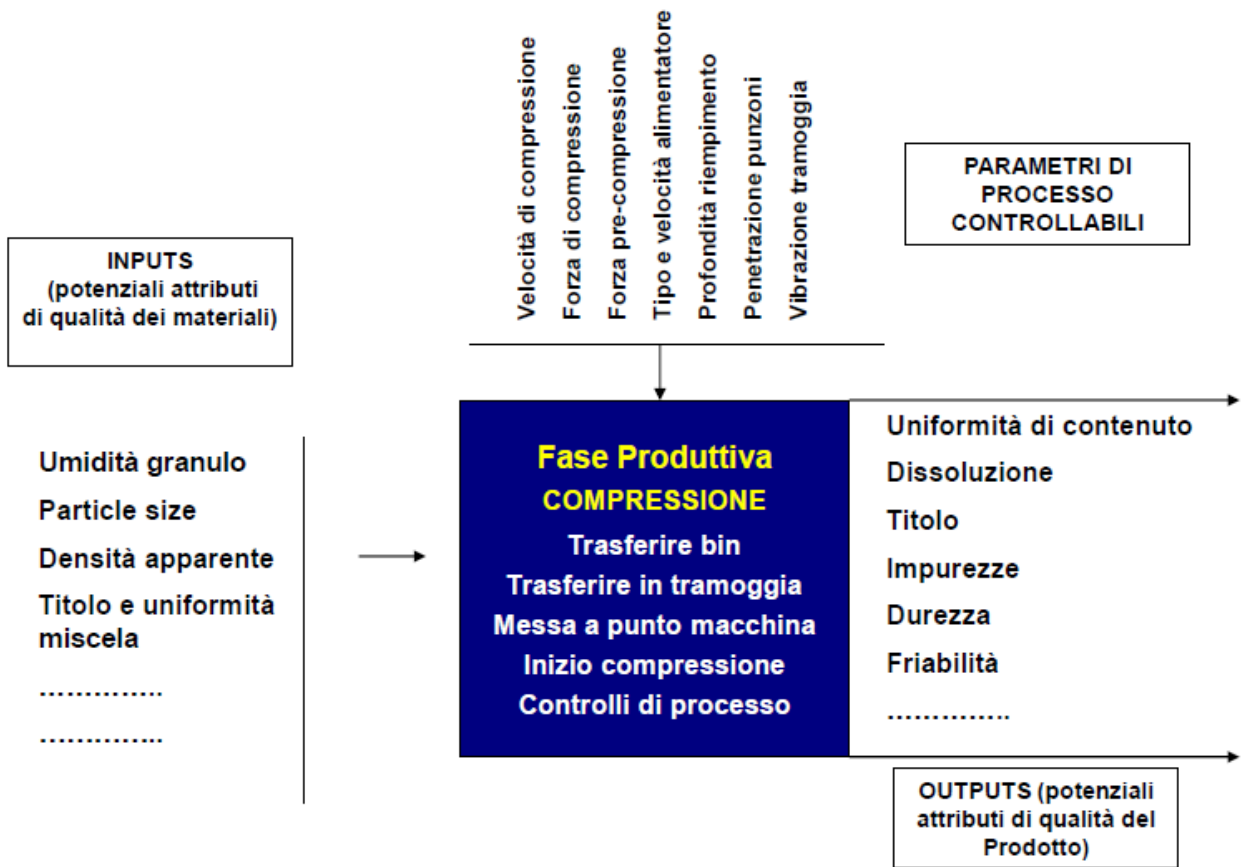


Figura 10: “Proven Acceptable Range” (PAR) e “Normal Operating Range” (NOR)

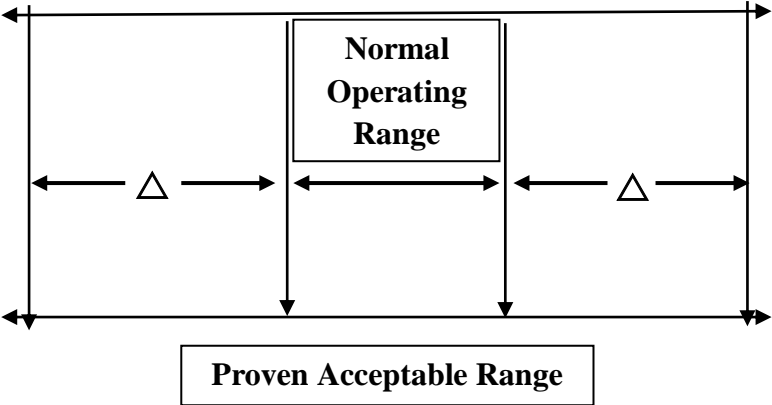


Figura 11: Esempi applicativi delle regole GXP

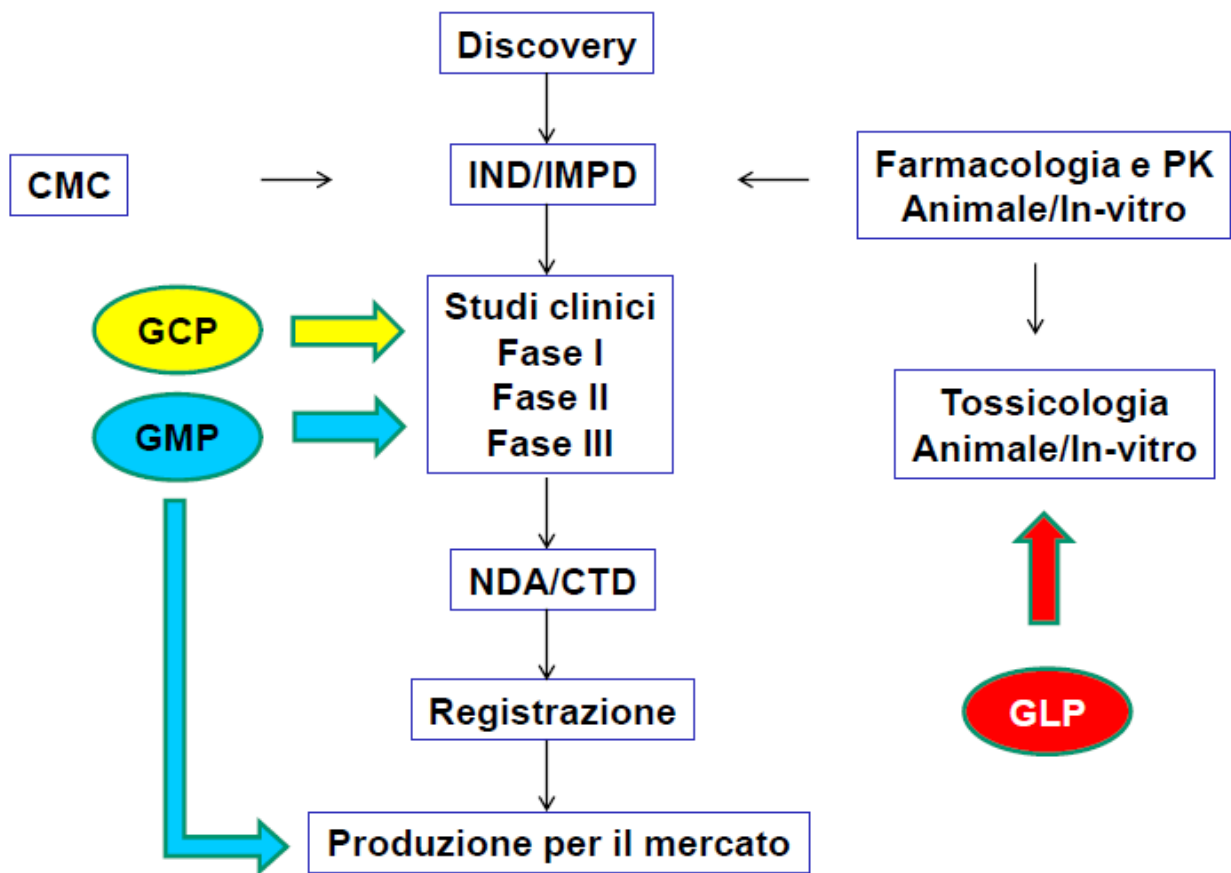


Figura 12: Requisiti GXP nel ciclo di vita di un prodotto medicinale

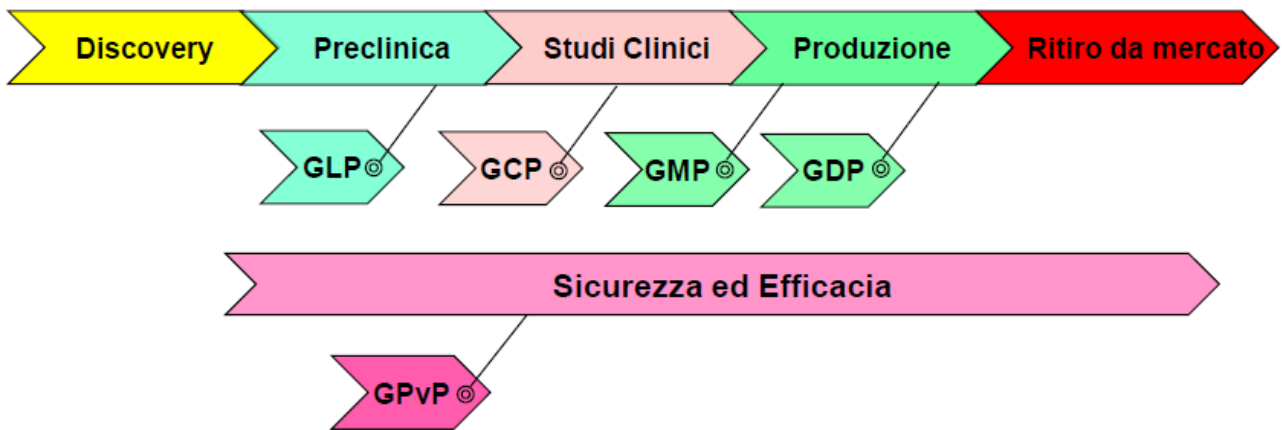
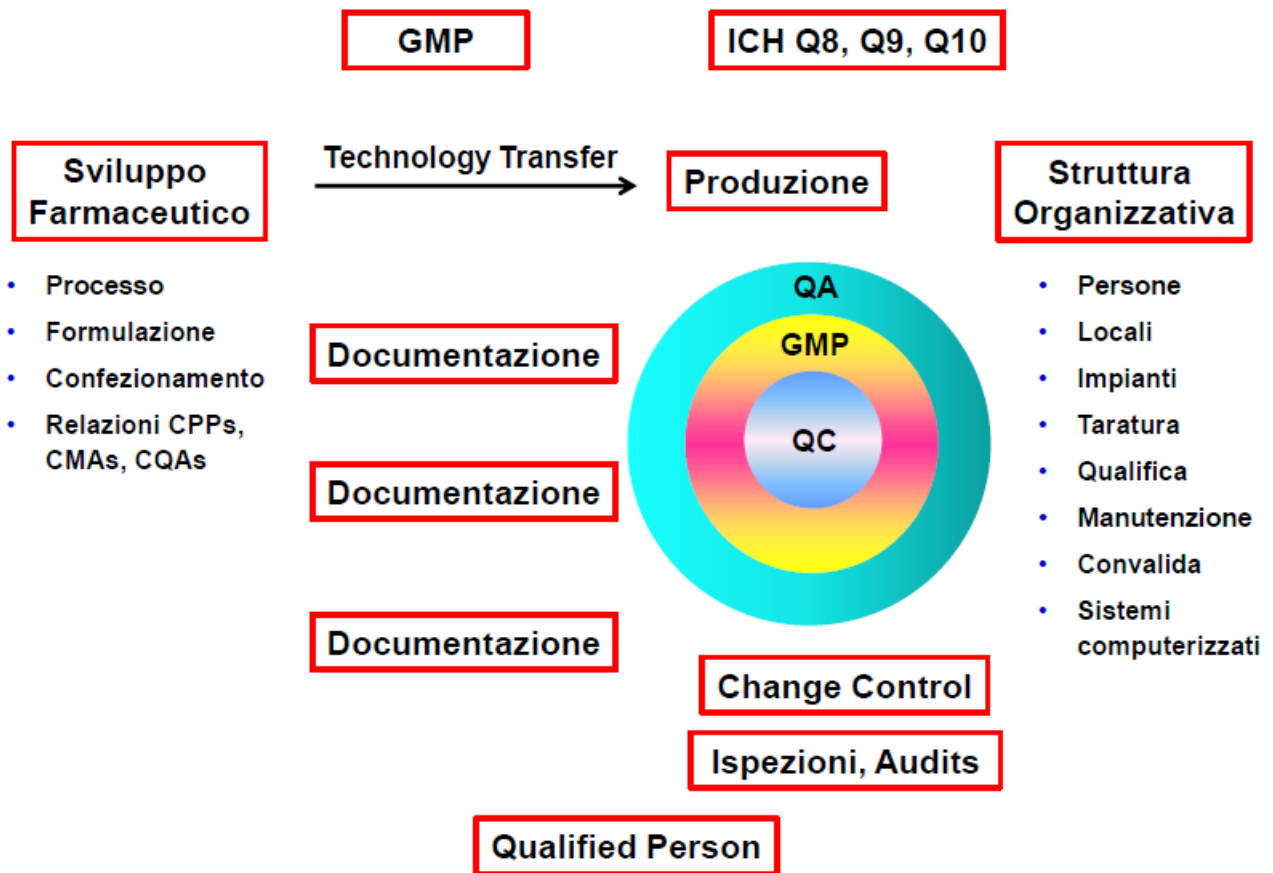


Figura 13: Visione integrata degli argomenti del corso che ne illustra le connessioni



LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

API: Active Pharmaceutical Ingredient

BPL: Buone Pratiche di Laboratorio

CAPA: Corrective Action and Preventive Action

CDER: Center for Drug Evaluation and Research

(c)GMP(s): (Current) Good Manufacturing Practice(s)

CFR: Code of Federal Regulations

CMA(s): Critical Material Attribute(s)

CPP(s): Critical Process Parameter(s)

CQ: Controllo Qualità

CQA(s): Critical Quality Attribute(s)

CTD: Common Technical Document

CTF: Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

DMF: Drug Master File

DQ: Design Qualification

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

FR: Federal Regulation

GCP(s): Good Clinical Practice(s)

GDP(s): Good Distribution Practice(s)

GLP(s): Good Laboratory Practice(s)

GMP(s): Good Manufacturing Practice(s)

GPvP(s): Good Pharmacovigilance Practice(s)

ICH: International Conference on Harmonization (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

IMP(s): Investigational Medicinal Product(s)

IMPD: Investigational Medicinal Product Dossier

IND: Investigational New Drug

IPC(s): In-Process Control(s)

IQ: Installation Qualification

IV: Via endovenosa

MA(s): Material Attribute(s)

MBR: Master Batch Record

MFR: Master Formula Record

MPP: Minimum Product Profile
MRA: Mutual Recognition Agreement
NBF: Norme di Buona Fabbricazione
NDA: New Drug Application
NIR: Near Infra-Red Spectroscopy
NOR: Normal Operating Range
OOS: Out of Specification
OQ: Operational Qualification
PAR: Proven Acceptable Range
PAT: Process Analytical Technology
PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
POS: Potential Operating Space
POS: Procedure Operative Standard
PQ: Performance Qualification
PQR: Product Quality Review
PQS: Pharmaceutical Quality System
QA: Quality Assurance
QC: Quality Control
QbD: Quality by Design
QP: Qualified Person
QRM: Quality Risk Management
QTPP: Quality Target Product Profile
SMF: Site Master File
SOP: Standard Operating Procedures
t.a.: temperatura ambiente
TPQP: Target Product Quality Profile
TPP: Target Product Profile
VMP: Validation Master Plan
WHO: World Health Organization