



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

Prof. Andrea Gazzaniga

Module 3

Dott. Attilio Sarzi Sartori - Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Corso di laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

Module 3

Attilio Sarzi Sartori
Chiesi Farmaceutici S.p.A.

3.2.S

PRINCIPI ATTIVI

I principi attivi possono essere classificati in:

- 1) Nuovi principi attivi, usati per la prima volta in un prodotto medicinale per uso umano e veterinario;
- 2) Principi attivi esistenti, non descritto in Farmacopea Europea o in una delle Farmacopee degli stati membri UE;
- 3) Principi attivi esistenti, descritti in Farmacopea Europea o in una delle Farmacopee degli stati membri UE;

PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI

In base al tipo di principio attivo è possibile presentare i dati seguendo una delle tre possibili opzioni indicate nella linea guida CHMP/QWP/297/97:

1. CEP (Certificate of Suitability European Pharmacopoeia): solo nel caso in cui il principio attivo sia riportato nella Farmacopea Europea.
2. ASMF - Active Substance Master File: applicabile sia a nuovi principi attivi esistenti non inclusi in Farmacopea Europea (o in una Farmacopea di uno stato membro), sia a principi attivi inclusi in Farmacopea Europea (o in una Farmacopea di uno stato membro).
3. Dati completi presenti sul modulo 3.

Qualsiasi sia la procedura seguita, i dati devono essere riportati secondo la struttura 3.2.S. CTD

PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI

I dati sul principio attivo (es. caratteristiche chimiche, processo produttivo, controlli durante la produzione, convalida di processo...) possono essere presentati in un ASMF, come indicato nella linea guida CPMP/QWP/227/02.

Le informazioni sono suddivise in due parti:

1. Closed part: informazioni confidenziali (descrizione dettagliata del processo di produzioni; controlli durante il processo di produzione, convalida del processo)
2. Applicant's (open) part: tutte le informazioni necessarie affinché l'Applicant possa assumersi le proprie responsabilità sul principio attivo (es. Schema della sintesi, dati sui lotti, stabilità...)

PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI

Rilasciato dall'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines):

Nel caso di principi attivi descritti nella Farmacopea Europea l'Applicant può utilizzare il CEP per sostituire alcune delle informazioni necessarie sul Modulo 3.

La presentazione del CEP è opzionale e non obbligatoria per i principi attivi di, Farmacopea Europea, tuttavia rappresenta l'opzione da preferire per dimostrare che un principio attivo utilizzato nella produzione di un prodotto medicinale è conforme ai requisiti di Farmacopea Europea.

Il CEP sostituisce i dati delle corrispondenti sezioni del modulo 3 e pertanto non è necessario richiedere ulteriori informazioni eccetto quelle relative a quelle caratteristiche fisico-chimiche del principio attivo non coperte dal CEP (es. particle size o polimorfismo) o i dati di stabilità ove il "retest period" non sia riportato sul CEP. Anche la conformità alla TSE può essere dimostrata tramite CEP.

PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI

Il riferimento al(i) CEP viene riportato nelle relative sezioni della parte 3.2.S

Copia del(i) CEP viene fornita nel modulo 3.2.R (e nell'annex 6.10 dell'application form nel Modulo 1)

Le informazioni non coperte dal CEP devono essere fornite nelle relative sezioni della parte 3.2.S

PRESENTAZIONE DELLE INFORMAZIONI

L'EDQM European Directorate for the Quality of Medicines (<http://www.edqm.eu/en/Homepage>) ha come scopo:

- Armonizzazione e coordinazione per la standardizzazione delle regole riferite alla qualità delle specialità medicinali
- Promozione e protezione della salute umana ed animale
- Preparazione di nuove monografie
- Fornitura di Reference standard
- Rilascio dei CEP
- Gestione del programma di ispezioni alle officine API
- Razionalizzazione delle Ispezioni internazionali ai produttori di API

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.1 General Information

3.2.S.2 Manufacture

3.2.S.3 Characterisation

3.2.S.4 Control of Drug Substance

3.2.S.5 Reference Standards or Materials

3.2.S.6 Container Closure System

3.2.S.7 Stability

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.1 General Information

In tale sezione vengono riportate informazioni generali quali:

- Nomenclatura
- Struttura
- Proprietà generali del principio attivo (breve descrizione dell'aspetto, proprietà chimico fisiche che influenzano l'attività terapeutica e tossicologica come solubilità, pKa, polimorfismo, isomerismo, permeabilità etc.)

Es. Bicalutamide

(±)-N-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(4-fluorophenyl)sulphonyl]-2-hydroxy-2-methylpropanamide

Es. Solubilità, Caratteristiche fisiche (es. Aspetto, pKa, Punto di fusione, Caratteristiche stereochemiche: percentuale R/S di isomeri), pH, Polimorfismo, Attività biologica etc.)

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.2 Manufacture

Devono essere riportati:

- Nome, sede e responsabilità del(i) produttore(i) (3.2.S.2.1)
- Descrizione del processo produttivo e relativi controlli inprocess, i controlli dei materiali utilizzati, degli step critici e degli intermedi
- Es: Temperatura, pH, test sui materiali, test di processo etc.
- La convalida del processo produttivo (quest'ultima obbligatoria solo nel caso di produzione in asepsi e per la sterilizzazione). Generalmente viene fornito un riassunto dettagliato del rapporto di convalida (parametri critici, criteri di accettabilità e risultati ottenuti sui lotti di convalida)

Ogni passaggio del processo può avere un impatto sulla qualità del principio attivo o dei suoi intermedi. Devono essere identificati i passaggi critici e descritti nel dettaglio.

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.2 Manufacture

Devono essere riportati:

- Il processo produttivo e relativi controlli in-process devono essere descritti in maniera adeguata, ad esempio tramite un diagramma di flusso (riportante formule e pesi molecolari, rese, materie prime, reagenti, intermedi, condizioni operative) seguito da una descrizione narrativa dettagliata.
- E' necessario che siano elencati tutti i materiali utilizzati nel processo produttivo, fornendo informazioni che dimostrino la loro qualità.
- Porre particolare attenzione a: starting material (vedi ICH Q11) solventi e catalizzatori impiegati nella sintesi.

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.2 Manufacture

- Dall'ingresso nella sintesi dell'API starting material il processo deve essere conforme alle GMP.
- Verifica della qualità dei principi attivi prodotti extra EEA.
- Sempre più spesso produttori certificati GMP da corpi ispettivi europei acquistano intermedi avanzati o differenti sali della materia prima da produttori extra EEA non certificati ed eseguono solo pochi step di sintesi (o addirittura solo una purificazione o una differente salificazione).
- Sviluppato quindi da QWP e IWP il “template for the qualified person’s declaration concerning GMP compliance of the active substance used as starting material and verification of its supply chain” in modo tale che tutta la catena dei fornitori sia “certificata”.

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.2.2 Description of manufacturing process and process control: deve essere riportato il flow diagram del processo produttivo, una descrizione dettagliata del processo. Per ogni step devono essere riportati i materiali di partenza, reagenti solventi, condizioni della temperatura pressione, tempo di reazione, estrazione, isolamento degli intermedi e resa finale.

3.2.S.2.3 Control of Materials: devono essere descritti i materiali di partenza, gli intermedi isolati, solventi, reagenti con informazioni sulla loro qualità. Nel caso siano acquistati è necessario riportare il certificato di analisi, la lista dei fornitori etc., nel caso in cui siano prodotti internamente è necessario riportare il processo di sintesi, le specifiche, i metodi analitici e i cromatogrammi.

3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates: Controllo dei parametri che devono rimanere entro limiti prefissati al fine di garantire la qualità della principio attivo. Miscelazione, cambio di fase, Temperatura, pH, purificazione finale, formazione di intermedi chiave. I metodi analitici utilizzati per controllare la loro qualità devono essere validati.

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.2.5 Process validation and/or evaluation: da effettuare su 3 lotti consecutivi. Prevede l'analisi degli starting materials, intermedi, prodotto finale e valutazione dei processi critici. Lo scopo è la valutazione finale della accettabilità, ripetibilità e robustezza del metodo di produzione.

3.2.S.2.6 Process Validation and/or Evaluation bisogna riportare una descrizione e discussione dei cambiamenti inseriti nel processo produttivo ed indicare quando sono intervenuti: es. nello sviluppo pre-clinico, clinico, passaggio da lotti pilota a lotti semi- o industriali.

Queste modifiche possono essere dovute alla scoperta di nuove vie di sintesi, isolamento di intermedi più stabili e più puri.

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.3 Characterisation

3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics

- Informazioni riguardo la struttura e altre caratteristiche del principio attivo
- La struttura chimica del principio attivo è confermata generalmente attraverso comuni analisi spettrometriche (IR, NMR, Massa)
- Informazioni relative al potenziale isomerismo, identificazione della stereochimica e caratteristiche fisico-chimiche, quali il polimorfismo

3.2.S. Drug Substance

Polimorfismo: Multiple Links

Polimorfismo può influenzare la “performance” del prodotto finito

Correlazione tra la sezione 3.2.P.2 (sviluppo farmaceutico) e relative sezioni in S (Drug Substance) e in P (Drug Product)

- 3.2.S 3.1 Studies on Polymorphism (experimental data)
- 3.2.S 1.3 List of all properties: Polymorph of interest
- 3.2.P 2 Influence of the polymorphic forms on the formulation
- 3.2.S 4.1 Specifications
- 3.2.S 4.4 Justification of Specifications
- 3.2.P 5.1 Specifications
- 3.2.P 5.6 Justification of Specifications

Possono essere utilizzate diverse tecniche analitiche : XR Power Diffraction, Solide-state IR o NMR, DSC/TGA, spettroscopia RAMAN al fine di descrivere le diverse condizioni responsabili dello sviluppo del polimorfismo

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.3 Characterisation (2)

3.2.S 3.2 Impurities

- Caratterizzazione (è necessario analizzarle da un punto di vista chimico e specificare la loro origine, es: dalla sintesi, dalla conservazione dei materiali, prodotti di degradazione, solventi residui etc.)
- Specifiche linee guida trattano il tema delle impurezze di sintesi e di degradazione (ICH Q3A-Q3B), stabilendo i limiti di queste sulla base della dose giornaliera del farmaco, e i casi in cui è necessario identificare e qualificare le impurezze da un punto di vista tossicologico mediante specifici studi
- Impurezze genotossiche rif. a linee guida CPMP/SWP/5199/02 EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 e Q&A relative EMA/CHMP/SWP/431994/2007 Rev. 3

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.3 Characterisation (2)

3.2.S 3.2 Impurities

- Le impurezze verranno inserite nella lista delle specifiche di rilascio e fine validità del principio attivo tale per cui è necessario riportare i metodi analitici convalidati utilizzati per identificarle
- E' necessario acquisire dati clinico_tossicologici nel caso di impurezze sconosciute che superano i limiti stabiliti dalle linee guida.
- I solventi residui non sono completamente rimossi dalle tecniche di produzione. Vanno selezionati con attenzione perché possono influenzare la resa, provocare la formazione di cristalli, aumentare la purezza e la solubilità.

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.4 Control of Drug Substance

- Devono essere descritte le specifiche del principio attivo, insieme con le procedure analitiche impiegate, le convalide di dette procedure e i risultati ottenuti sui lotti testati
- Le specifiche devono essere adeguate a controllare la qualità del principio attivo (es. vedere 3.2.S.2 per solventi residui o catalizzatori)
- Ogni specifica proposta deve essere opportunamente giustificata (ICH Q6A)
- Le procedure analitiche utilizzate per il rilascio del principio attivo vanno descritte dettagliatamente e convalidate, ma nel caso di metodiche ufficiali di Farmacopea è sufficiente citare solo il relativo riferimento e non è necessario presentare la convalida del metodo

E.s.: Bicalutamide

Descrizione, Identificazione (IR), Identificazione (XRD), Contenuto di acqua, ceneri solforiche, Metalli pesanti, Titolo (HPLC), Rotazione ottica, Solventi residui (GC), Impurezze (HPLC)

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.4 Control of Drug Substance

Nel caso di un principio attivo descritto in Farmacopea Europea (o in un'altra Farmacopea Ufficiale, ove il principio attivo non fosse presente in Ph.Eur.) le specifiche da applicare sono quelle riportate nella relativa monografia, con l'eventuale aggiunta di test specifici legati allo specifico processo di sintesi (es. ulteriori impurezze e solventi residui).

Un altro aspetto importante è la convalida dei metodi analitici con la quale si deve determinare la accuratezza, precisione, ripetibilità specificità e linearità del metodo analitico. E' necessario stabilire l'LOD, il limite sopra il quale si riesce a identificare la sostanza e il Limite di quantificazione (LOQ), il limite sopra il quale si riesce a quantificare la sostanza chimica in esame.

Tutti i dati sperimentali delle procedure analitiche devono essere inseriti nel dossier.

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.4 Control of Drug Substance

Un aspetto importante da considerare, che assume particolare rilevanza nelle forme farmaceutiche solide o nelle sospensioni, è la granulometria del principio attivo (particle size), perché può influenzare la solubilità e, quindi, l'assorbimento del principio attivo.

Una diminuzione della dimensione delle particelle produce quasi sempre un aumento della solubilità. Tuttavia, sono riportati in letteratura alcuni casi in cui la diminuzione porta ad una diminuzione della solubilità a causa di fenomeni di agglomerazione delle particelle.

È evidente che la scelta della granulometria ottimale del principio attivo e la definizione delle specifiche devono essere valutate attentamente e, caso per caso, sulla base delle caratteristiche non solo del principio attivo, ma anche della forma farmaceutica del prodotto finito

3.2.S. Drug Substance

Particle Size: Multiple Links

- 3.2.S 2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls
- 3.2.S.3.1 Studies performed to identify the particle size distribution of the drug substances
- 3.2.S.4.1 Specification
- 3.2.S.4.2 Analytical Procedures
- 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures
- 3.2.S.4.4 Results of batch analyses
- 3.2.S.4.5 Justification of Specifications
- 3.2.P.2.1.1 and 3.2.P.2.2.1 Identification of the influence of particle size on, for instance, dissolution performance (consult the ICH Q6A decision tree)

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.5 Reference Standards or Materials

- Informazioni riguardanti gli standard di riferimento impiegati per l'analisi del principio attivo
- Gli standard di riferimento sono utilizzati per effettuare identificazione, titolo e purezza di un principio attivo; devono essere testati per dimostrarne l'idoneità allo specifico utilizzo
- Se non ottenuti da fonte ufficiale (Ph.Eur., USP), come nel caso degli "in-house" Reference Std, occorre fornire i dati per la loro caratterizzazione

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.6 Container Closure System

- Deve essere descritto il sistema di confezionamento e chiusura, inclusi dettagli sui materiali che compongono il confezionamento primario e le loro specifiche. Le specifiche devono includere: descrizione, identificazione, dimensioni
- Devono essere forniti dettagli sul confezionamento secondario, così come una giustificazione sulla scelta del tipo di confezionamento in base alla protezione che questo fornisce al principio attivo (luce, umidità) e alla sua compatibilità con lo stesso

3.2.S. Drug Substance

3.2.S.7 Stability

- Riassunto degli studi di stabilità effettuati sul principio attivo e le conclusioni relative alle condizioni di conservazione e al “re-test period “
- Protocolli post-approval ed eventuali commitment
- Dati di stabilità inseriti in forma appropriata (forma narrativa e/o tabelle e/o grafici)
- Re-test period: “The period of time during which the drug substance is expected to remain within its specification and, therefore, can be used in the manufacture of a given drug product, provided that the drug substance has been stored under the defined conditions. After this period, a batch of drug substance destined for use in the manufacture of a drug product should be retested for compliance with the specification and then used immediately. A batch of drug substance can be re-tested multiple times and a different portion of the batch used after each retest, as long as it continues to comply with the specification.”

3.2.P. Drug Product

3.2.P. Drug Product

3.2.P.1 Description and Composition

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.4 Control of Excipients

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.6 Reference Standards or Materials

3.2.P.7 Container Closure System

3.2.P.8 Stability

3.2.P. Drug Product

3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

Descrizione generale del prodotto finito e la sua composizione. La descrizione include informazioni su:

- forma farmaceutica
- composizione (lista dei componenti con le relative quantità, incluso overage o overfill, funzione e standard qualitativo)
- descrizione dei diluenti per la ricostituzione (se pertinente)
- tipo di contenitore e sistema di chiusura (una descrizione dettagliata viene fornita nella sezione 3.2.P.7 - Container Closure System)

Es. *Comprese rivestite*

3.2.P. Drug Product

3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product

- Es. Comprime rivestite

Table 3.2.P.1/1: Composition of XXX Y mg film-coated tablets tablets

Ingredients	Unit formula per tablet (mg)	Function	Standard
Active ingredient	XX	active	3.2.S.5
Excipient 1	XX	diluent	Ph. Eur.
Excipient 2	XX	disintegrant	USP/NF
Excipient 3	XX	binding agent	Ph. Eur.
Excipient 4	XX	film	Internal monograph

3.2.P. Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

Attraverso una corretta formulazione si rende il principio attivo “somministrabile” nelle quantità e nelle modalità più adatte ad espletare l’effetto farmacologico ricercato e a limitare gli effetti tossici

Le indagini che portano allo sviluppo della formulazione più adeguata, con la scelta della qualità del principio attivo, degli eccipienti, del processo di produzione e del contenitore nel quale la forma farmaceutica sarà dispensata, rappresentano lo sviluppo farmaceutico

3.2.P. Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development (2)

3.2.P.2.1 Components of the Drug Product

3.2.P.2.2 Drug Product

3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development

3.2.P.2.4 Container Closure System

3.2.P.2.5 Microbial attribute

3.2.P.2.6 Compatibility

3.2.P. Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

- Discussione compatibilità tra il principio attivo ed eccipienti. Nel caso di combinazioni fisse deve essere discussa anche la compatibilità dei p.a. tra loro (es. Tecniche DSC e cromatografiche)
- Identificazione caratteristiche chimico-fisiche del principio attivo che influenzano la performance del prodotto finito: solubilità, polimorfismo, distribuzione della grandezza particellare (3.2.P.2.1) (solubilità, polimorfismo, grandezza delle particelle, profilo igroscopico)
- Deve essere descritto l'impatto degli eccipienti sulla performance del prodotto e discussa e giustificata la scelta e la funzione degli eccipienti (risultati sul profilo di dissoluzione studi di bioequivalenza)

In particolare, è necessario giustificare l'uso di conservanti o antiossidanti per i quali è preferibile evitarne l'utilizzo

3.2.P. Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

- Devono essere identificati i parametri critici che possono influenzare la riproducibilità dei lotti, la prestazione e la qualità del medicinale e la stabilità del prodotto finito.
- La linea guida di riferimento è la Note for guidance on Pharmaceutical development: EMEA/CHMP/167068/2004 - ICH Topic Q 8 (R2) – June 2009.

3.2.P. Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

Esempi:

Se un medicinale somministrato tramite una soluzione orale presenta componenti PH sensibili bisogna valutare determinati sistemi tampone per ovviare questo inconveniente.

Se in una compressa il principio attivo deve essere somministrato con una determinata granulometria bisogna garantire una formulazione che consenta una distribuzione omogenea.

Studi sulla tipologia di lavaggio del device.

Spiegare e discutere la scelta e l'ottimizzazione del processo produttivo, scale up industriale, scelta delle apparecchiature etc.

3.2.P. Drug Product

3.2.P.2 Pharmaceutical Development

Giustificare il surdosaggio del principio attivo dovuto a perdite durante la lavorazione.

Giustificare i materiali scelti per il confezionamento primario

Per prodotti sterili giustificare le specifiche microbiologiche, effettuare test di efficacia dei conservanti; dimostrare il mantenimento della sterilità e l'integrità del confezionamento primario.

Discutere le compatibilità del prodotto con solventi di ricostituzione, altri medicinali somministrati contemporaneamente e con dispositivi di somministrazione (es. il principio attivo può precipitare in soluzione, dopo ricostituzione o miscelazione con altri medicinali oppure il principio attivo può essere riassorbito dal materiale di cui è costituito il materiale del dispositivo di somministrazione).

3.2.P. Drug Product

3.2.P.3 Manufacture

- Produttori del prodotto finito (nome, indirizzo, responsabilità)
- Batch formula (componenti, le loro quantità per lotto, il riferimento allo standard qualitativo)
- Descrizione del processo produttivo e relativi controlli in-process (IPC)
- Controllo degli step critici e degli intermedi isolati durante il processo

3.2.P. Drug Product

3.2.P.3 Manufacture

Si suddivide nelle seguenti sottosezioni:

3.2.P.3.1 Manufacturer

3.2.P.3.2 Batch Formula

3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and
Process Controls

3.2.P.3.4 Control of Critical Steps and Intermediates

3.2.P.3.5 Process Validation

3.2.P. Drug Product

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.3.1 - Manufacturer

Nome, indirizzo e responsabilità di ogni sito produttivo che interviene nel processo di fabbricazione (compresi controllo e rilascio del lotto).

3.2.P.3.2 – Batch formula

Formula del lotto di fabbricazione, elencando tutti i componenti del prodotto e la relativa quantità.

- dimensione del lotto standard
- indicare eventuali surdosaggi
- elencare anche i componenti che vengono eliminati durante la fabbricazione (solventi, acqua, ecc.).

3.2.P. Drug Product

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.3.3 – Description of Manufacturing Process and Process Controls

Diagramma di flusso che mostra:

- le varie fasi del processo e in quale fase entrano i vari componenti
- steps critici, intermedi, controlli in-process

Descrizione narrativa del processo:

- apparecchiature (tipologia ed eventualmente capacità: es. miscelatore, inflaconatrice, omogeneizzatore)
- processi o tecnologie innovativi vanno descritti in modo molto dettagliato
- parametri dei controlli in-process con specifiche e limiti (pH, titolo, volume, temperatura, ecc.)

3.2.P. Drug Product

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.3.4 – Control of Critical Steps or Intermediates

Steps critici:

- controlli e i criteri di accettazione (con giustificazione e dati sperimentali) per assicurare che il processo sia sotto controllo

Esempio: granulazione ad umido, controllo umidità

Intermedi:

- specifiche e controlli di qualità

L'intermedio è un prodotto che viene “isolato” per subire successive lavorazioni: può essere stoccato e riutilizzato in seguito o trasportato presso un altro sito produttivo.

- Eventuali condizioni di trasporto dell'intermedio.

3.2.P. Drug Product

3.2.P.3 Manufacture

3.2.P.3.5 – Process Validation / Evaluation

Descrizione e risultati degli studi di convalida effettuati per valutare le fasi critiche del processo.

Con particolare attenzione a:

- processi di sterilizzazione o ripartizione in asepsi
- metodi non-standard di fabbricazione (es. liofilizzazione)

La convalida ha lo scopo di dimostrare:

- adeguatezza
- riproducibilità
- robustezza

del processo per ottenere un prodotto della qualità richiesta

La convalida su 3 lotti industriali di produzione è necessaria per i prodotti più critici e formulazioni sterili o a rilascio modificato.

Per i prodotti non critici è accettabile fornire la convalida su un numero inferiore di tre lotti se supportati da dati su lotti pilota e studi effettuati durante lo sviluppo.

3.2.P. Drug Product

3.2.P.4 Control of Excipients

- Informazioni relative agli eccipienti: specifiche (es. identificazione, caratteristiche fisiche, titolo, test di purezza)
- procedure analitiche
- convalida delle procedure analitiche giustificazione delle specifiche
- Dati “ridotti” sono richiesti nel caso di eccipienti descritti in Farmacopea Europea o in una Farmacopea di uno stato membro (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006)

3.2.P. Drug Product

3.2.P.4 Control of Excipients

- eccipienti di origine umana o animale (es. gelatina utilizzata nelle capsule) devono essere fornite informazioni (o CEP) riguardo alla possibile presenza di agenti responsabili di TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathie), per valutare il rischio rispetto alla potenziale contaminazione (vedi anche 3.2.A.2)
- nuovi eccipienti (dati completi di produzione, caratterizzazione e controlli, riferimento a studi tossicologici etc..., come se si trattasse di un nuovo principio attivo (vedi anche 3.2.A.3)

3.2.P. Drug Product

3.2.P.4 Control of Excipients

- Porre particolare attenzione alla composizione in eccipienti nel caso di formulazioni pediatriche
- Verificare se le relative sezioni del Foglio Illustrativo siano redatte conformemente alla Linea guida “Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use”, vol 3B NTA

3.2.P. Drug Product

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5.1. Specifications

3.2.P.5.2 Analytical Procedures

3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures

3.2.P.5.4 Batch Analyses

3.2.P.5.5. Characterisation of Impurities

3.2.P.5.6. Justification of Specifications

3.2.P. Drug Product

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5.1. Specifications

Specifiche del prodotto finito *al rilascio e a fine validità*.

Per ogni parametro indicare i limiti/intervallo di specifica.

- Caratteristiche organo-lettiche (*es. aspetto, forma, colore*)
- Caratteristiche fisico-chimiche (*es. pH, umidità*)
- Test farmaceutici (*es. dissoluzione, disgregazione*)
- Identificazione e Dosaggio sostanza attiva
- Identificazione e Dosaggio conservanti, antiossidanti
- Identificazione coloranti
- Test di purezza chimica (*es. solventi, impurezze*)
- Caratteristiche microbiologiche (*sterilità, contaminazione batterica, patogeni*)

3.2.P. Drug Product

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5.1. Specifications

European Pharmacopoeia – Ediz. 7.5 (1°luglio 2012)

Monografie delle varie forme farmaceutiche con indicazione dei parametri da controllare.

Linea guida ICH/CHMP

NOTE FOR GUIDANCE SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES (CPMP/ICH/367/96) – Maggio 2000

Altre **linee guida specifiche**, definiscono i parametri di qualità da controllare per alcune forme farmaceutiche, ad esempio:

- prodotti a rilascio modificato (*dissolution test a vari pH*)
- transdermici (*dissolution test con speciali apparecchi*)
- prodotti per uso inalatorio/nasale (*distribuzione particelle/gocce*)

3.2.P. Drug Product

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5.2. Analytical Procedures

- Per ogni specifica descritta in 3.2.P.5.1 fornire il relativo metodo di controllo.
- Tutti i metodi analitici devono essere descritti con sufficiente dettaglio al fine di rendere le procedure ripetibili, se necessario, ad es. in laboratori ufficiali.
- Per alcuni test generali (es. pH, umidità) descritti in farmacopea è sufficiente fare riferimento alla monografia EP.
- Informazioni sui metodi analitici usati solo per gli studi di stabilità **3.2.P.8.3**

3.2.P. Drug Product

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5.3. Validation of Analytical Procedures

Per ogni metodo analitico descritto in 3.2.P.5.2 fornire la relativa convalida.

- Test identificazione
- Dosaggio attivo, conservanti, antiossidanti
- Determinazione impurezze
- Sterilità
- Contaminazione microbica

Per alcuni test generali (es. pH, umidità, friabilità) descritti in farmacopea non è necessario fornire la convalida.

3.2.P. Drug Product

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5.4. Batch Analyses

Riportare in forma tabellare i dati dei lotti utilizzati per:

- studi clinici, non-clinici
- convalida di processo
- studi di stabilità

Indicando:

- luogo e data produzione
- dimensione lotto
- utilizzo del lotto
- confezionamento

3.2.P. Drug Product

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5.5. Characterisation of Impurities

Linea guida CPMP/ICH/2738/99 del giugno 2006 “Note for guidance on Impurities in New Drug Products”.

Fornire informazioni sulle impurezze presenti o potenzialmente presenti nel prodotto finito:

- derivanti dal metodo di fabbricazione
- di degradazione, che si formano durante la shelf-life
- solventi residui (*Guideline for residual solvents EMA/CHMP/ICH/82260/2006*)
- evidenziate negli studi di degradazione forzata in condizioni stressate

Possono essere uguali o diverse da quelle presenti nella sostanza attiva (sez. 3.2.S.3.2).

Limite di identificazione: limite sopra il quale l'impurezza va identificata

Limite di qualificazione: limite sopra il quale va valutata la “sicurezza” dell'impurezza

Non è necessario ricercare nel prodotto finito le impurezze derivanti dalla sostanza attiva (e che restano tali) a meno che siano anche impurezze di degradazione del prodotto finito.

3.2.P. Drug Product

3.2.P.5 Control of Drug Product

3.2.P.5.5. Characterisation of Impurities

Fornire informazioni sulle impurezze presenti o potenzialmente presenti nel prodotto finito:

- derivanti dal metodo di fabbricazione
- di degradazione, che si formano durante la shelf-life
- solventi residui (*Guideline for residual solvents EMA/CHMP/ICH/82260/2006*)
- evidenziate negli studi di degradazione forzata in condizioni stressate

Possono essere uguali o diverse da quelle presenti nella sostanza attiva (sez. 3.2.S.3.2).

3.2.P. Drug Product

3.2.P.5 Control of Drug Product

E.g. Analytical procedures. Tablets

1 Physical, Technological and Microbiological Controls

1.1 Appearance

Visual inspection.

1.2 Mean Weight and Weight Uniformity

Perform the test in accordance to Ph. Eur. current edition

1.3 Equilibrium Relative Humidity (ERH)

Perform the control using a XX apparatus for equilibrium relative humidity determination. The instrumental characteristics and its working principle are reported in [Attachment 3.2.P.5.2.1](#).

1.4 Microbial Count

Perform the test on a periodic basis (1 out of 10 batches) according to Ph. Eur. current edition (2.6.12 - 2.6.13 - 5.1.4).

1.5 Packaging

The final packaging has to comply with the standard sample, exactly defined in the product specifications, for quality and quantity of the content and for correctness of the wordings. The batch code and the expiry date must be exact and clearly legible.

3.2.P. Drug Product

3.2.P.6 Reference Standards or Materials

- Informazioni sugli standard di riferimento utilizzati per l'analisi del prodotto finito (per esempio standard del principio attivo o delle impurezze)
- Riferimento alla sezione 3.2.S.5.

3.2.P. Drug Product

3.2.P.7 Container Closure System

- Descrizione del contenitore e sistema di chiusura e del confezionamento secondario
- Informazioni sull'identità dei materiali di ciascuno dei componenti del confezionamento primario e relative specifiche
- Giustificazione della scelta del contenitore in base alle proprietà fisico-chimiche del prodotto (es. adeguata protezione dalla contaminazione microbica?)
- Eventuali studi di estrazione e/o di interazione per dimostrare che il contenitore scelto è sicuro e che non vi sia rilascio di sostanze o interazioni dei componenti con gli ingredienti del prodotto finito (in particolare per materiale plastico contenente formulazioni liquide)
- Conferma che i contenitori descritti sono quelli utilizzati negli studi di stabilità

Descrizione del confezionamento secondario:

- solo se funzionale alla somministrazione del prodotto (*es. misurino*)
- se ha funzione protettiva addizionale (*es. strip monodose in busta di Al per umidità*).

3.2.P. Drug Product

3.2.P.8 Stability

Le principali Linee Guida:

CPMP/ICH/2736/99-ICH, Agosto 2003 - New Drug Product

CPMP/QWP/122/02, Dicembre 2003 – Existing Finished product

CPMP/QWP/2934/99, Marzo 2001 – In-use Stability Testing

CPMP/QWP/609/96/Rev2, Novembre 2007 – Declaration of storage conditions

CPMP/ICH/279/95-ICH Q1B, Gennaio 1998 - Photostability Testing

3.2.P.8.1 – Stability Summary and Conclusion

3.2.P.8.2 – Post-approval Stability Protocol and Stability

Committment

3.2.P.8.3 – Stability Data

3.2.P. Drug Product

3.2.P.8 Stability

Lo scopo degli studi di stabilità è determinare la shelf-life (periodo di validità) e le condizioni di conservazione del prodotto medicinale

- Studi condotti, protocolli usati, risultati ottenuti (sia in condizioni long-term che accelerate) e conseguenti conclusioni relativamente alle condizioni di conservazione e periodo di validità sia nel confezionamento primario integro che, se necessario, dopo prima apertura (stabilità “in-use”).
- Protocolli di studi di stabilità post-approval e commitment
- Dati di stabilità inseriti in forma appropriata (forma narrativa e/o tabelle e/o grafici).

Gli studi di stabilità devono essere condotti in accordo a quanto previsto dalle linee guida ICH e CHMP/QWP corrispondenti

3.2.P. Drug Product

3.2.P.8 Stability

3.2.P.8.1/1 Shelf-life Specifications of XX Tablets

Test	Method	Specification
Appearance of product	Visual inspection	White tablets with upper scoring line
Average weight* (mg)	Ph. Eur.	XX-YY
Weight uniformity	Ph. Eur.	$XX \pm 15\%$ of mean weight
Equilibrium relative humidity (ERH) (%)	Novasina	≤ 11
Identification*: Active ingredient	HPLC	Positive
Content (mg/tablet): Active ingredient	HPLC	XX-YY 2.250-2.625
Content uniformity Indapamide* (mg/tablet)	HPLC	Complies with Ph. Eur.
Impurities/degradation products assay: DKP (% referring to active ingredient)	HPLC	≤ 5.0
AMI (%Referring to Indapamide)		≤ 1
Dissolution ** (% dissolved in 30 min): Active ingredient	Ph. Eur. HPLC	≥ 80 ≥ 50
Microbial count: Aerobic bacteria	Ph. Eur.	Category 3 A: $\leq 10^3$ CFU/g
Fungi		$\leq 10^2$ CFU/g
E. coli		absent in 1 g
Packaging	Visual inspection	Complies with internal specs

3.2.P. Drug Product

3.2.P.8 Stability

Medicinal product: XXX

Active ingredients: XXX

Dosage strength: XX mg/tablet

Batch No.: XXXX manufactured in XXX

Primary packaging: XXXX

Storage conditions: 21-24°C and 52-60 % R.H

Time (months)	Appearance	ERH (%)	Disintegr. time*** (min)	XXXX				XXXXX			
				mg/tab .	Residue (%)	DKP (%)	Dissolution (% in 30 min)	mg/tab	residue (%)	AMI (%)	Dissolution (% in 30 min)
start	White tablets	36.2*	7	30.30	100.0	0.8	99.0	2.54	100.0	n.d.	64.0
9	Unchanged	8.0	6	30.24	99.8	1.1	97.5	2.54	100.0	<1**	61.5
12	Unchanged	8.4	6	30.84	101.8	1.3	97.8	2.51	98.8	n.d.	64.7
18	Unchanged	9.1	8	30.69	101.3	1.3	98.6	2.56	100.8	n.d.	64.8
24	Unchanged	8.8	6	30.33	100.1	1.6	97.6	2.55	100.4	<1**	64.2
36	Unchanged	10.3	6	30.75	101.5	1.8	100.7	2.57	101.2	<1**	62.8

3.2.P. Drug Product

3.2. A Appendices:

3.2.A.1 Officine di produzione e attrezzature utilizzate (Biotech)

3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation Informazioni di valutazione del rischio di potenziale contaminazione con agenti avventizi non virali (TSE, bacteria, mycoplasma, funghi) o virali

3.2.A.3 Nuovi Eccipienti, non presenti in alcun prodotto medicinale autorizzato in EU, considerati come nuovi principi attivi (dati completi, vedi 3.2.P.4)

3.2.P. Drug Product

3.2.R Regional Information (EU)

Questa sezione prevede l'inserimento di informazioni regionali, il contenuto quindi non è armonizzato e può cambiare in base ai requisiti richiesti dal Paese di destinazione.

Per i Paesi UE:

- Schema della convalida del processo di produzione del prodotto finito
- Medical Device
- Copia del (i) CEP (Certificate(s) of Suitability Ph. Eur.)
- Prodotti medicinali contenenti (o per cui si utilizzano nel processo produttivo) materiali di origine umana o animale

L'applicant deve dimostrare conformità con la “Note for guidance on minimising the risk of TSE” oppure, se disponibile, allegare il CEP TSE



Q&A

CONTACT:

A.SarziSartori@chiesi.com