



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

Il controllo qualità

Dott. Daniele Fraioli

Corso di «Fabbricazione industriale dei medicinali»

Il Controllo Qualità

6 novembre 2013

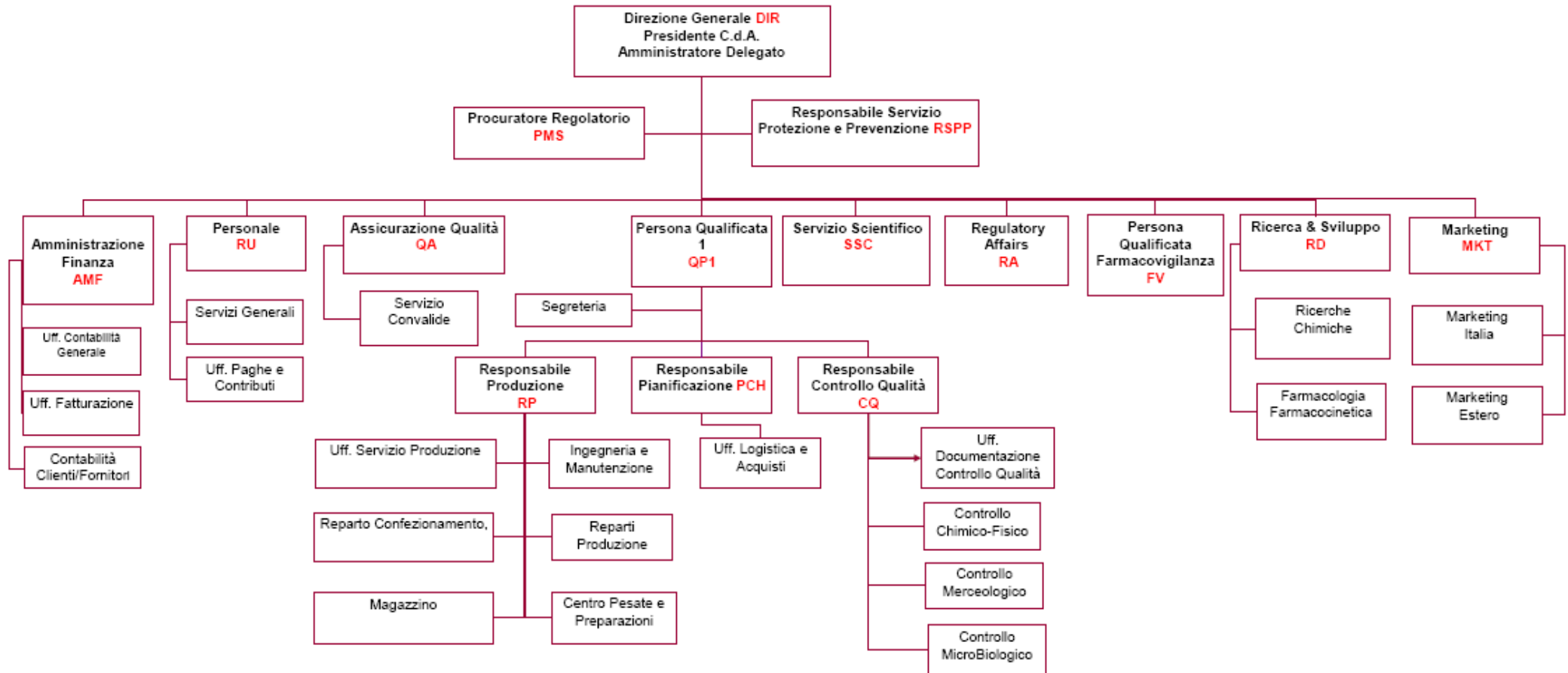
Daniele Fraioli
Recordati SpA
Manufacturing and Logistic Business Area
Stabilimento di Milano
Controllo Qualità

IL CONTROLLO QUALITÀ

Agenda

- **Organizzazione azienda farmaceutica**
- **EU cGMP**
- **Controllo Qualità**
- **cGMP nel Controllo Qualità**
- **Attività del Controllo Qualità**
- **Fuori specifica (OOS)**
- **Sistemi informatici**
- **Convalida dei metodi di analisi**
- **Studi di stabilità**

ORGANIZZAZIONE AZIENDA FARMACEUTICA



ORGANIZZAZIONE AZIENDA FARMACEUTICA

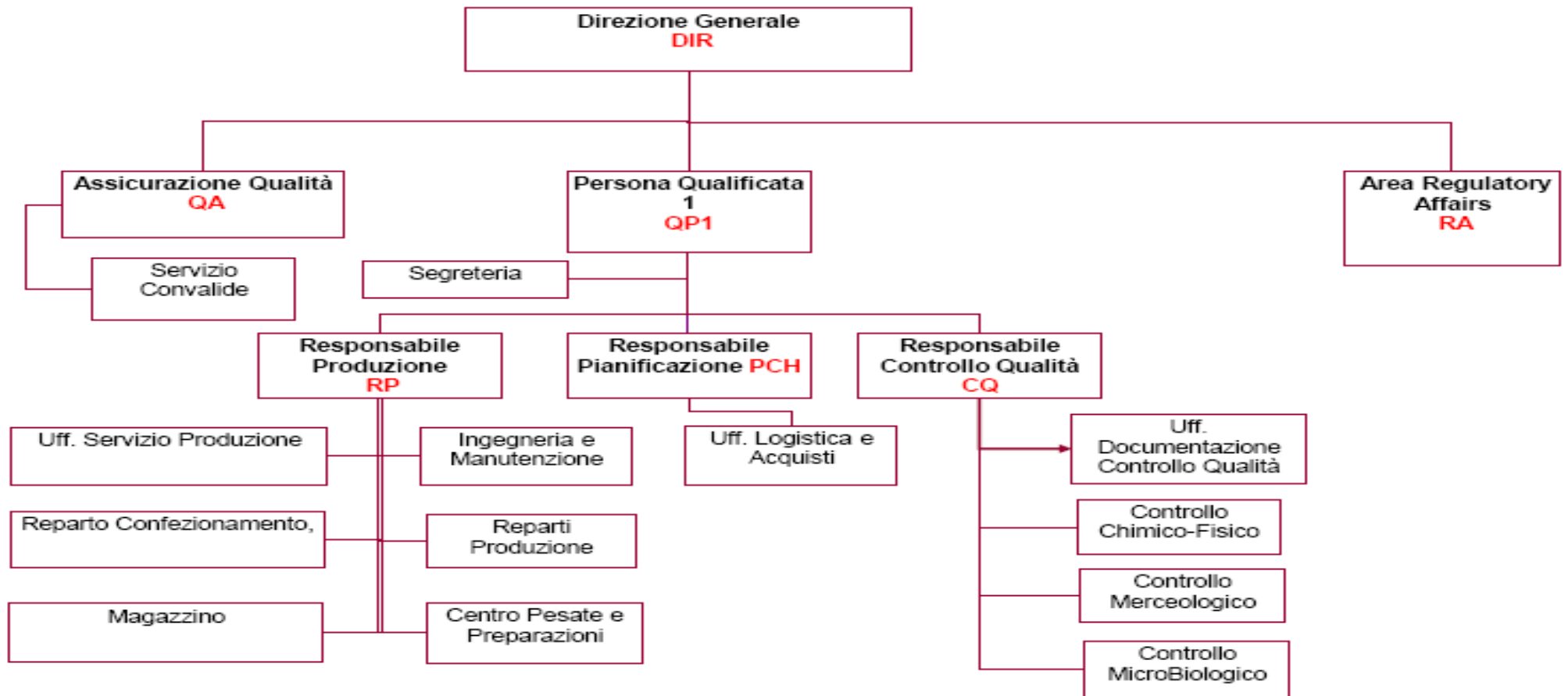
Regole/Normative

Interne : Procedure Operative Standard (SOP)

**Esterne : Normative locali
: Normative nazionali
: Normative internazionali > EU cGMP**

ORGANIZZAZIONE AZIENDA FARMACEUTICA

Aree GMP



ORGANIZZAZIONE AZIENDA FARMACEUTICA

Are non-GMP



IL CONTROLLO QUALITÀ

Agenda

✓ Organizzazione azienda farmaceutica

•EU cGMP

- Controllo Qualità
- cGMP nel Controllo Qualità
- Attività del Controllo Qualità
- Fuori specifica (OOS)
- Sistemi informatici
- Convalida dei metodi di analisi
- Studi di stabilità

EU cGMP

current Good Manufacturing Pactices

=

Norme di Buona Fabbricazione

(Direttiva EC 2003/94/EC)

EU cGMP

Cosa sono?

Le cGMP sono costituite da linee-guida obbligatorie che i produttori di medicinali devono rispettare per poter produrre (o commercializzare) una specialità.

In pratica, si tratta di un manuale che individua flussi e requisiti minimi per i produttori.

La disciplina relativa ai medicinali nell' Unione Europea è in continua evoluzione.

www.ema.europa.eu

EU cGMP

Volumi delle cGMP

Vol. 1 Legislazione farmaceutica - Medicinali per uso umano

Vol. 2 Guida ad uso dei richiedenti - Medicinali per uso umano

Vol. 3 Linee guida - Medicinali per uso umano

Vol. 4 Guida alle norme per la buona fabbricazione

Medicinali per uso umano e medicinali veterinari

Vol. 5 Legislazione farmaceutica - Medicinali veterinari

Vol. 6 Guida ad uso dei richiedenti - Medicinali veterinari

Vol. 7 Linee guida - Medicinali veterinari

Vol. 8 Limiti massimi di residui - Medicinali veterinari

Vol. 9 Farmacovigilanza - Medicinali per uso umano e medicinali veterinari

EU cGMP

Perché?

In one example, a CO₂ manufacturer failed to include an analysis for hydrogen cyanide in its finished product testing.

As a result, the manufacturer released several large liquid batches of medical CO₂ that were contaminated with this deadly toxin.

The source of this problem was the lack of an agreement between the supplier and the CO₂ manufacturer requiring notification of any change in the manufacturing process.

Fortunately, the problem was discovered before any injury occurred. Our investigation found the supplier of the raw material had changed the manufacturing process, which resulted in elevated hydrogen cyanide levels. Because testing for hydrogen cyanide was not performed, an adulterated drug product was released."

FDA: current GMP for medical gasses, May 2003

Perchè?

Sweden withdraws generic metoprolol

Sweden's Medical Products Agency (MPA) has announced the temporary withdrawal of three generic metoprolol products from the market following the discovery that clinical data supporting their marketing authorisations were flawed. There are fears that dozens of other products throughout the EC could be affected.

EU cGMP

Perchè?

Novartis over-the-counter (OTC) medicines Excedrin, NoDoz, Bufferin and Gas-X: there is the potential that prescription opioids, such as ... oxycodone hydrochloride ..., could have ended up in the bottles of the OTC drugs.

An FDA inspection ...found a packaging problem in which the machinery was retaining pills, tablets and caplets, which regulators said may result in one medicine getting mixed in with a different one, including the prescription opioids with the OTC drugs.

Scrip, Jan 9th 2012

EU cGMP

Scopo

Lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di *assicurare la tutela della sanità pubblica*

Tuttavia questo scopo deve essere raggiunto avvalendosi di *mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria farmaceutica.*

2001/83/CE (preambolo)

Per produrre in GMP non è sufficiente rispettare le norme esplicite riguardanti la produzione ed il controllo dei farmaci: si deve rispettare ***“lo spirito e gli intenti delle GMP”***

The Gold Sheet, 1993, 27 (2), 1-12

EU cGMP

Scopo

- Sicurezza
- Qualità
- Efficacia



*Controllo periodico da parte delle Autorità Sanitarie
(AIFA, FDA, AnVISA, Canada Health, KFDA,...)*

Il paziente non è un vero e proprio consumatore: per raggiungere il proprio legittimo scopo (la guarigione) deve usare un medicinale e spesso solo quello.

E' quindi importante garantire il "cliente" sulla rispondenza del prodotto acquistato/somministrato alle specifiche che ne hanno permesso l' autorizzazione all' uso ed alla commercializzazione. Soprattutto, i difetti del prodotto farmaceutico non sono di facile individuazione, e le conseguenze di un difetto potrebbero essere anche molto gravi.

Volume 4

Guida alle norme per la buona fabbricazione

Medicinali per uso umano e medicinali veterinari

La disciplina relativa ai medicinali
nell'Unione europea

Volume 4

Norme de buona fabbricazione

Medicinali per uso umano e medicinali
veterinari

Edizione 1999



COMMISSIONE EUROPEA
Direzione generale III – Industria
Prodotti farmaceutici e cosmetici

Volume 4 > Capitoli

| | |
|-------------------|------------------------------------------------|
| Capitolo 1 | Gestione aziendale della qualità |
| Capitolo 2 | Personale |
| Capitolo 3 | Locali ed apparecchiature |
| Capitolo 4 | Documentazione |
| Capitolo 5 | Produzione |
| Capitolo 6 | Controllo della qualità |
| Capitolo 7 | Fabbricazione ed analisi affidate terzi |
| Capitolo 8 | Reclami e ritiro del prodotto |
| Capitolo 9 | Autoispezione |

Volume 4 > Allegati (Annex)

- 1 Medicinali sterili**
- 2 Medicinali biologici**
- 3 Radiofarmaci**
- 4 Medicinali veterinari**
- 5 Medicinali veterinari**
- 6 Gas medicinali**
- 7 Medicinali a base di erbe**
- 8 Campionamento**
- 9 Liquidi, creme ed unguenti**

Volume 4 > Allegati (Annex)

- 10 Aerosol**
- 11 Sistemi computerizzati**
- 12 Uso di radiazioni ionizzanti**
- 13 Farmaci per sperimentazione**
- 14 Derivati del sangue**
- 15 Qualifica e convalida**
- 16 Rilascio del lotto**
- 17 Rilascio parametrico**
- 18 API**
- 19 Campioni di riferimento e controcampioni**

EU cGMP

Scenari futuri

- **Armonizzazione cGMP EU, USA, Canada, Giappone, Australia, NZ**
- **Mutuo riconoscimento**

IL CONTROLLO QUALITÀ

Agenda

✓ *Organizzazione azienda farmaceutica*

✓ *EU cGMP*

Controllo Qualità

- cGMP nel Controllo Qualità
- Attività del Controllo Qualità
- Fuori specifica (OOS)
- Sistemi informatici
- Convalida dei metodi di analisi
- Studi di stabilità

CONTROLLO QUALITÀ

Ogni titolare di AIC deve avere un **CQ**

Servizio indipendente con un responsabile qualificato e risorse adeguate

Partecipazione nell'analisi dei reclami

Verifica della documentazione di produzione

Accesso consentito alle aree di produzione

*Da non confondere con l'Assicurazione Qualità (Quality Assurance),
funzione preposta ad assicurare la Gestione del Sistema di Qualità
aziendale*

CONTROLLO QUALITÀ

Il Controllo Qualità rappresenta una parte delle GMP, la funzione inerente ai campionamenti, ai test , agli elementi organizzativi e documentali che garantiscono che tutte le prove necessarie e rilevanti siano state eseguite e che un materiale e un prodotto non sia rilasciato per l'uso e per il mercato fino a che sia stato espresso un giudizio positivo

La sua evoluzione ha seguito di pari passo l'evoluzione delle GMP dai semplici esami o analisi all'intervento su aspetti correlati alla qualità del "sistema"

Identificato e a volte confuso o sovrapposto ad altre funzioni simili più recenti come la ***Quality Assurance*** , che è nata per meglio assicurare la Gestione della Qualità e che può essere presente o meno anche in dipendenza delle dimensioni aziendali

CONTROLLO QUALITÀ

Direttiva 2003/94 CE

Il fabbricante istituisce e mette in opera un efficace sistema di garanzia delle qualità farmaceutica, il quale implichi l'attiva partecipazione del personale direttivo e degli addetti dei vari dipartimenti (art 6)

Il fabbricante istituisce e mantiene un sistema di ***controllo della qualità*** posto sotto la responsabilità di una persona adeguatamente qualificata e indipendente dalla produzione (art 11,1)

Tale persona dispone o può accedere a **uno o più laboratori dotati** di personale adeguato e di strumenti atti ad analizzare e testare le materie prime, i materiali di imballaggio ed i prodotti intermedi e finali (art 11,1)

CONTROLLO QUALITÀ

CFR 211.22 a (FDA)

There shall be a ***quality control unit*** that shall have the responsibility and authority to approve or reject all components, drug products containers, closures, in-process materials, packaging material, labeling, and drug products and the authority to review production records to assure that no errors have occurred or, if errors have occurred that they have been fully investigated. The quality control unit shall be responsible for approving or rejecting drug products manufactured, processed, packed, or held under contracts by another company

CFR 211.22 c (FDA)

The quality control unit shall have the responsibility for approving or rejecting all procedures or specifications impacting on the identity, strength, quality, and purity of the drug product

IL CONTROLLO QUALITÀ

Agenda

- ✓ *Organizzazione azienda farmaceutica*
- ✓ *EU cGMP*
- ✓ *Controllo Qualità*
- **cGMP nel Controllo Qualità**
- Attività del Controllo Qualità
- Fuori specifica (OOS)
- Sistemi informatici
- Convalida dei metodi di analisi
- Studi di stabilità

cGMP NEL CONTROLLO QUALITÀ

Volume 4 > Capitoli

| | |
|-------------------|-----------------------------------------|
| Capitolo 1 | Gestione aziendale della qualità |
| Capitolo 2 | Personale |
| Capitolo 3 | Locali ed apparecchiature |
| Capitolo 4 | Documentazione |
| Capitolo 5 | Produzione |
| Capitolo 6 | Controllo della qualità |
| Capitolo 7 | Fabbricazione ed analisi affidate terzi |
| Capitolo 8 | Reclami e ritiro del prodotto |
| Capitolo 9 | Autoispezione |

cGMP NEL CONTROLLO QUALITÀ

EU cGMP, vol. 4, cap. 6 > Controllo della qualità

Principle

| | |
|-------------------------------------------------|--------------------|
| General | (6.1-6.4) |
| Good Quality Control Laboratory Practice | (6.5-6.6) |
| Documentation | (6.8-6.10) |
| Sampling | (6.11-6.14) |
| Testing | (6.15-6.22) |
| On going stability programme | (6.23-6.33) |



Adobe Acrobat
Document

cGMP NEL CONTROLLO QUALITÀ

Buone pratiche di laboratorio

- **Locali, apparecchiature e personale adeguati**
- **Analisi affidate a terzi ma documentate**

cGMP NEL CONTROLLO QUALITÀ

Documentazione

- **Specifiche e metodi di prova (incluse convalide)**
- **Procedure di campionamento**
- **Certificati di analisi**
- **Dati del controllo ambientale**
- **Rapporti di convalida dei metodi**
- **Registri di calibrazione degli strumenti**
- **La documentazione deve essere conservata almeno fino ad un anno dopo la scadenza del lotto**

cGMP NEL CONTROLLO QUALITÀ

Campionamento

- **Definito in procedure scritte: metodo, attrezzature e strumenti da usare, quantità da prelevare, contenitori, identificazione dei contenitori, precauzioni particolari (sostanze sterili o nocive), condizioni di conservazione**
- **Garantita la rappresentatività del lotto**
- **Etichettatura dei campioni: prodotto, lotto, data di campionamento, recipienti di provenienza**
- **Campioni di prodotto finito conservati fino a 1 anno dopo la scadenza del prodotto stesso**
- **Campioni di materie prime conservati almeno 2 anni**
- **Quantità da conservare: sufficiente per eseguire almeno 1 analisi completa**

+ requisiti Allegato 8

cGMP NEL CONTROLLO QUALITÀ

Controlli

- **Metodi di analisi convalidati**
- **Eseguite tutte le operazioni descritte nell' AIC**
- **Verifica dei risultati e dei calcoli**
- **Registrazione delle prove: nome del prodotto, dosaggio, lotto, (fornitore), specifiche di riferimento, risultati, riferimenti, data del controllo, sigla dell' operatore, decisione finale (approvato/respinto)**
- **Attenzione a: qualità dei reagenti, vetreria volumetrica, soluzioni e standard di riferimento, terreni di coltura**
- **Reagenti: data di preparazione e firma del preparatore**
- **Data di ricevimento degli standard di riferimento**

cGMP NEL CONTROLLO QUALITÀ

Stabilità on-going

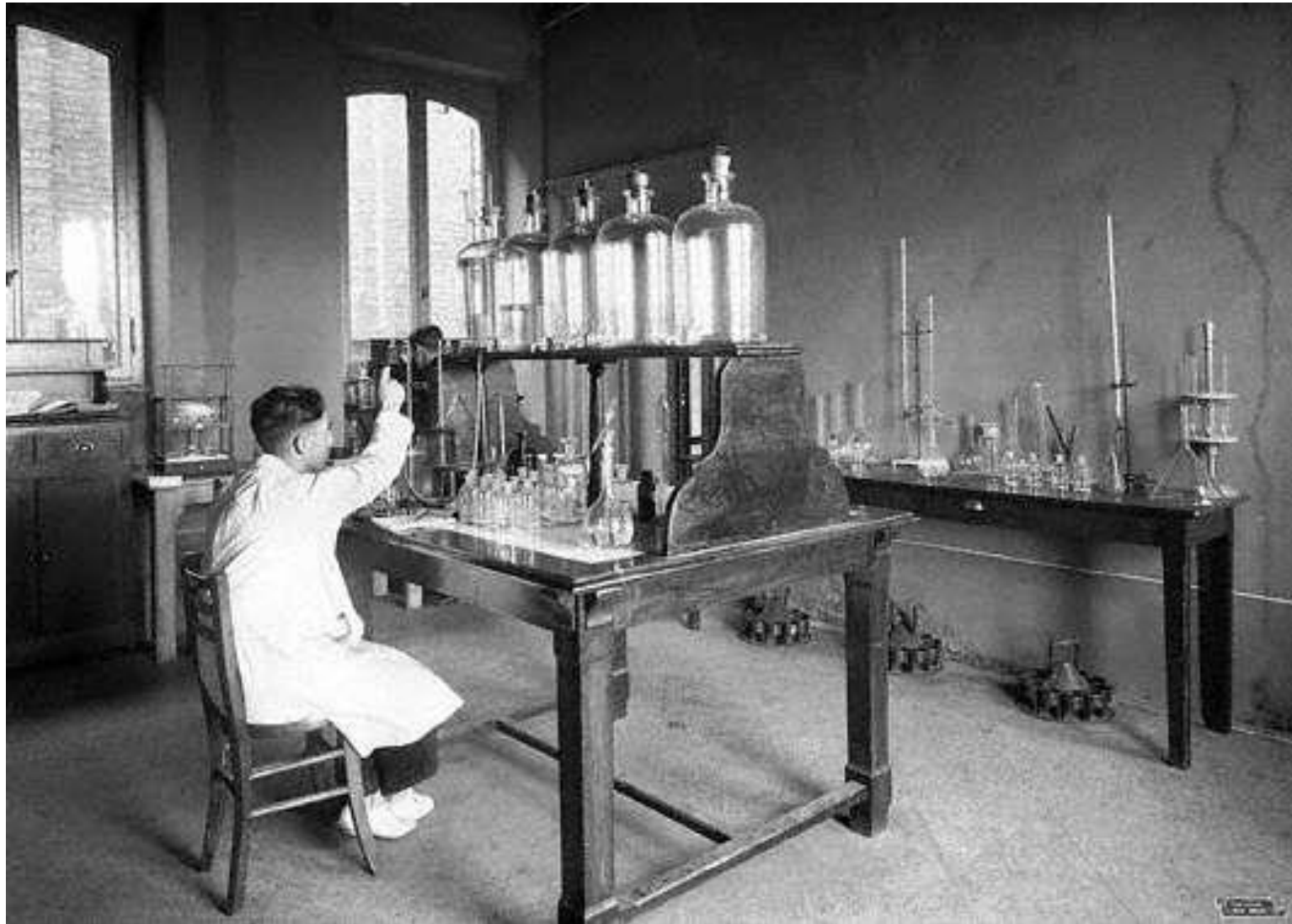
- **Monitoraggio costante qualità farmaco**
- **Lotti rappresentativi di quelli presenti sul mercato**
- **Piano di stabilità**
- **Protocollo e rapporto di stabilità**

IL CONTROLLO QUALITÀ

Agenda

- ✓ *Organizzazione azienda farmaceutica*
- ✓ *EU cGMP*
- ✓ *Controllo Qualità*
- ✓ *cGMP nel Controllo Qualità*
- **Attività del Controllo Qualità**
- Fuori specifica (OOS)
- Sistemi informatici
- Convalida dei metodi di analisi
- Studi di stabilità

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ



ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

- **Campionamento**
- **Definizione delle specifiche**
- **Esecuzione delle prove**
- **Definizione e verifica della documentazione di approvazione del lotto**
- **Approvazione dei materiali prima dell'uso**
- **Approvazione dei prodotti prima della distribuzione**
- **Definizione e convalida dei metodi di analisi**
- **Conservazione dei controcampioni**
- **Controllo della stabilità**

Non solo l'attività di laboratorio: il CQ deve essere coinvolto in tutte le decisioni che riguardano la qualità del prodotto

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Organizzazione

I laboratori devono essere idonei alle diverse operazioni di controllo, con strutture separate dalle aree di produzione e con aree molte volte distinte tra loro (p.e. per strumentazione e per microorganismi) e dotati di strumenti affidabili, allo stato dell' arte tecnico scientifico con appropriata esecuzione delle attività di IQ/OQ/PQ , con:

- programmi periodici di manutenzione e taratura , stabiliti secondo procedure**
- con sistemi di registrazione, conservazione dei dati, i cui hardware/software siano qualificati/convalidati (p.e. cGMP allegato 11)**

....

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Organizzazione

...

- con sistemi di allarme e di protezione da black-out
- con sistemi di stampa di bollettini, certificati, fogli di lavoro, etichette, moduli, tabelle, risultati sia standard che personalizzabili che tengano conto di tutti gli elementi di tracciabilità (p.e. numero campione, lotto, analista, data esecuzione, giudizio)

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Organizzazione

I laboratori devono essere provvisti di personale adeguato ed addestrato:

- con personale di livello scolastico elevato e con competenze tecniche e scientifiche approfondite**
- con piani di addestramento iniziali ed in continuo che assicurino il mantenimento delle conoscenze nel tempo di metodi e tecniche strumentali , gestione di indagini e OOS**
- con revisione dei dati e ri-esecuzione dei calcoli matematici da parte di un altro analista equivalente o supervisore**
- con la possibilità di associare in modo preciso l' esecuzione di ogni test ed i risultati, allo specifico analista che li ha originati ed al suo livello di competenza di quel tempo**

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Organizzazione

- **Funzione di supporto**
(segreteria, documentazione, lavaggio vetreria, **LIMS**)
- **Laboratorio materiali di confezionamento**
- **Laboratorio microbiologico**
- **Laboratorio chimico**
- **(Laboratorio sviluppo e convalida metodi)**
- **(Laboratorio tecnica farmaceutica)**

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Laboratorio materiali di confezionamento

- analisi di materiali di confezionamento primari, secondari (e terziari) con test su caratteristiche, aspetto, dimensioni, difettosità
- analisi prodotti finiti confezionati (dati variabili)
- campionamenti e controlli in process nelle aree di confezionamento, prove di materiali e test
- preparazione e gestione di artworks (testi per stampati)
- preparazione e applicazione di procedure e specifiche tecniche, capitolati di acquisto
- addestramento degli analisti

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Laboratorio materiali di confezionamento

核准日期：2007年8月17日

盐酸乐卡地平片说明书

再宁平®

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：盐酸乐卡地平片

商品名称：再宁平® (Zanidip®)

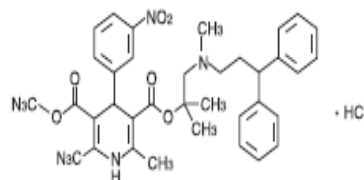
英文名称：Lercanidipine hydrochloride tablets

汉语拼音：Yansuan Lekadiping Pian

【成份】

化学名称：3, 5-吡啶二羧酸, 1, 4-二氢-2, 6-二甲基-4-(3-硝基苯)-2-【(3, 3-二苯基丙基)甲胺】-1, 1-二甲基甲酯盐酸盐

化学结构式：

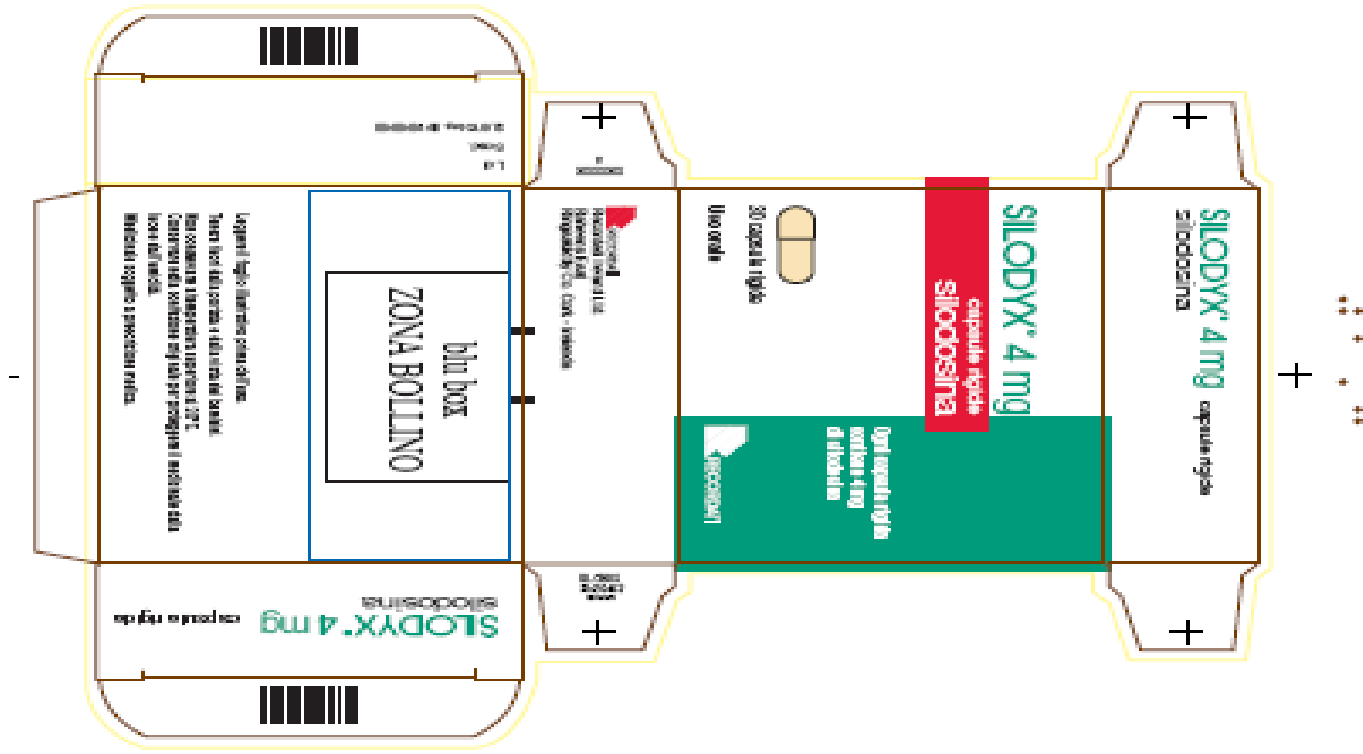


分子式：C₃₆H₄₁N₃O₆ · HCl

分子量：648.2

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Laboratorio materiali di confezionamento



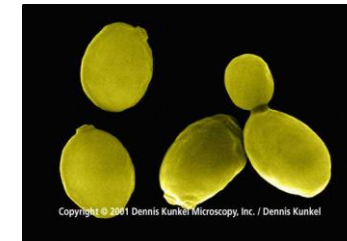
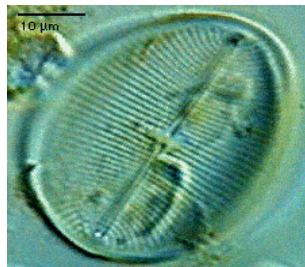
ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Laboratorio microbiologico

- **analisi di principi attivi ed eccipienti con test di controllo dell' assenza di pirogeni, test di tossicità, test di controllo della contaminazione**
- **analisi di semilavorati e finiti, con test di controllo della contaminazione microbica/sterilità**
- **analisi di fluidi di processo come acqua potabile, depurata e/o per preparazioni iniettabili, vapore puro, azoto, aria compressa**
- **campionamenti e controlli in-process nelle aree di produzione**
- **preparazione e gestione terreni di coltura e microorganismi test**
- **taratura, manutenzione e controllo di apparecchi, stufe e termostati**
- **preparazione, applicazione e convalida di procedure e metodi di analisi**
- **addestramento degli analisti**

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Laboratorio microbiologico

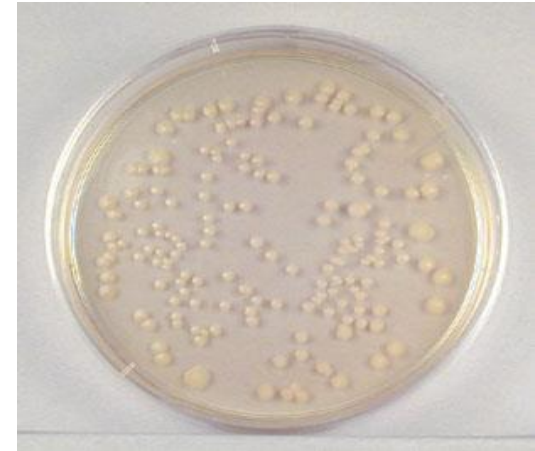


ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

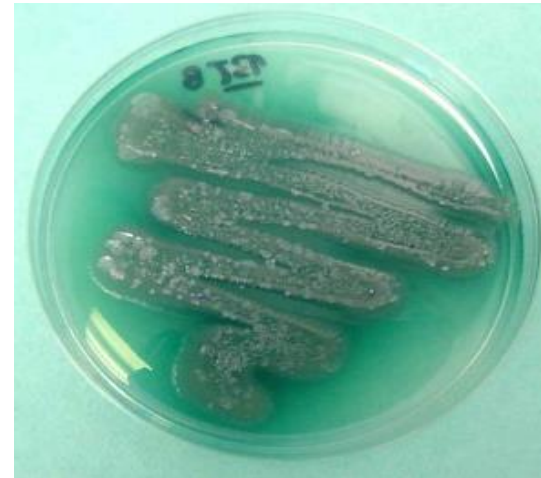
Laboratorio microbiologico



Acqua



Farmaci (TYMC-TAMC e patogeni)



ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Laboratorio microbiologico



Superfici



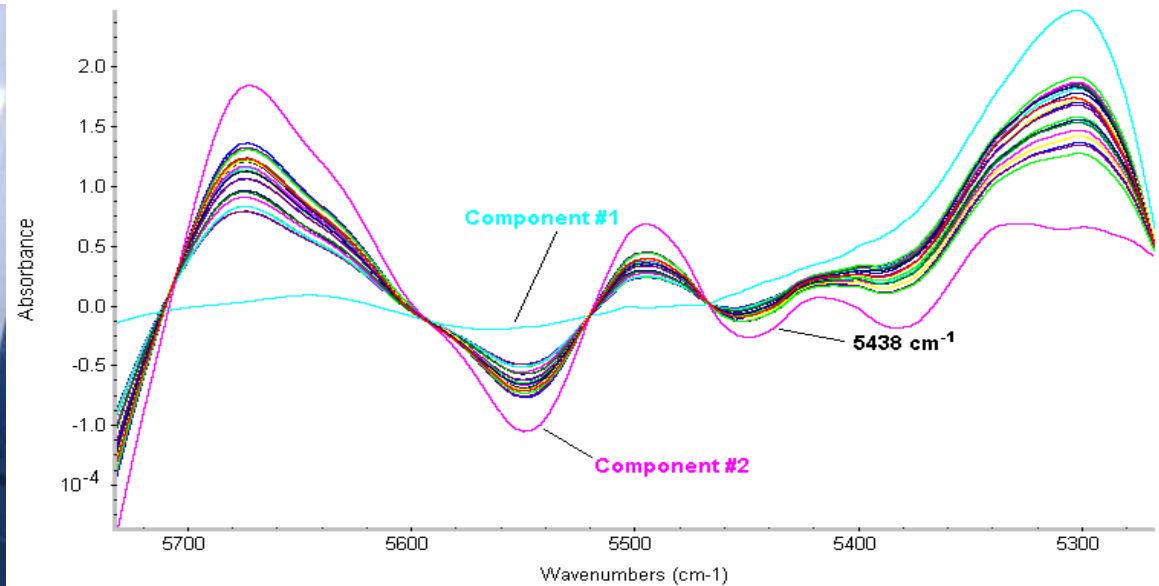
ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Laboratorio chimico

- analisi di principi attivi ed eccipienti con test chimico-fisici
- analisi di semilavorati e finiti, con tutti i controlli anche funzionali delle diverse forme farmaceutiche, anche di stabilità
- analisi di fluidi di processo come acqua potabile, depurata e/o per preparazioni iniettabili, vapore puro, azoto, aria compressa
- campionamenti e controlli in-process nelle aree di produzione
- preparazione e gestione reagenti e standard di riferimento
- taratura, manutenzione e controllo degli strumenti HPLC, GC, ***NIR***
- preparazione, applicazione e convalida di procedure e metodi di analisi
- addestramento degli analisti

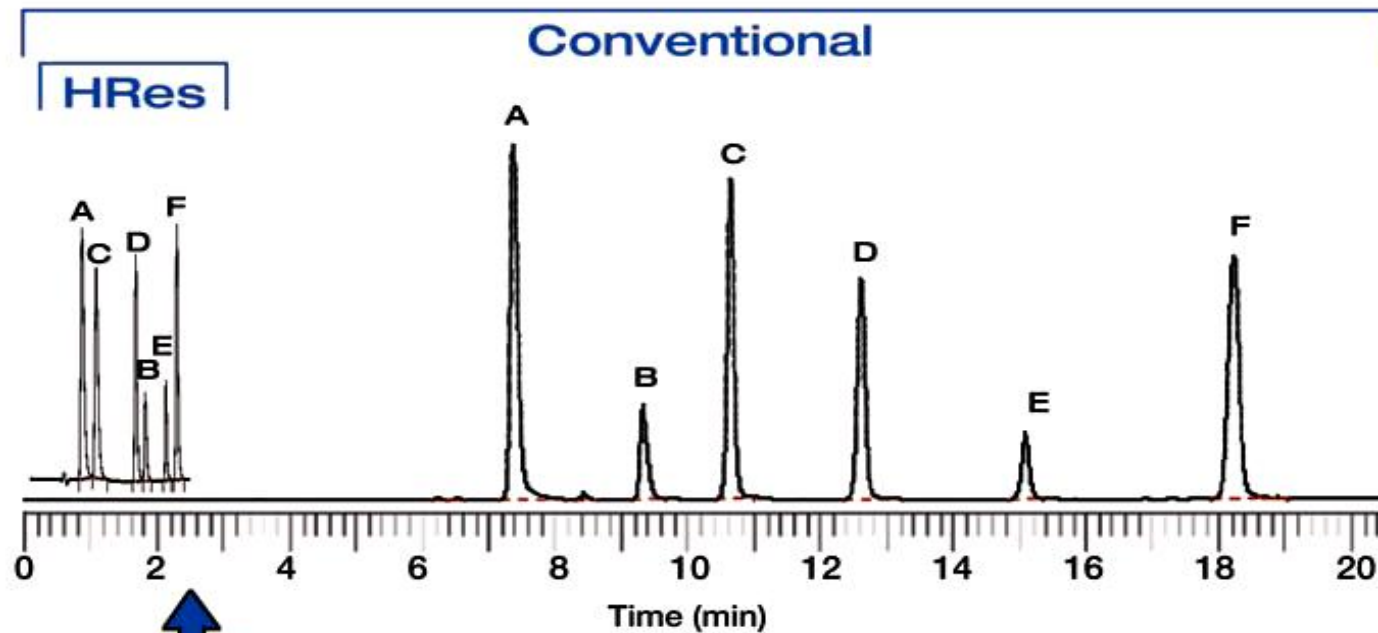
ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Laboratorio chimico



ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Laboratorio chimico



8x THROUGHPUT
IMPROVEMENT!

| | |
|--------------|----------------|
| A Saccharine | D Vanillin |
| B Aspartame | E Sorbate |
| C Caffeine | F Benzaldehyde |

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Attività analitiche

Le analisi devono essere condotte sulla base di specifiche e metodi scritti, approvati da Responsabili, disponibili agli analisti ed in lingua madre, con modifiche solo se autorizzate.

Metodi già **convalidati** provenienti da altri laboratori, devono almeno essere provati in termini di applicabilità ed oggetto di “transfer” .

Ogni attività eseguita ed ogni dato ottenuto deve essere registrato in tempo reale per una completa tracciabilità delle sequenze/operazioni



Procedure Operative Standard (SOP)

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Attività analitiche

Le registrazioni devono essere leggibili, non cancellabili, effettuate su quaderni o registri o moduli prestampati , a pagine numerate progressivamente, annotate con data e sigla dell' analista.

Eventuali errori ed omissioni vanno corrette mantenendo i dati originari, siglate e datate.

~~ROSSO~~ BLU
DIP: 30/10/13
ERRORE

Va definito il sistema di “arrotondamento” dei dati numerici



Procedure Operative Standard (SOP)

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Attività analitiche

Devono essere riportati i riferimenti agli strumenti utilizzati , ai metodi di analisi , indicando sigle e indici di revisione.

Gli ambienti e le metodiche devono evitare potenziali contaminazioni chimiche o microbiche tra differenti campioni in analisi , mediante appropriati accessi, indumenti, attrezzi, vetreria, cappe e pulizia

Gli standard di riferimento, i terreni di coltura ed i microorganismi test devono essere maneggiati e conservati in modo da evitarne alterazione delle caratteristiche, specie per usi ripetuti; vanno registrati con le quantità ricevute, usate e la loro destinazione singola



Procedure Operative Standard (SOP)

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Attività analitiche

Gli apparecchi e gli strumenti devono essere dotati di:

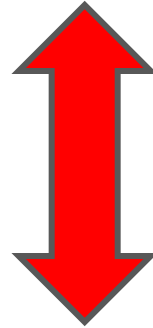
- un codice identificativo univoco**
- IQ, OQ e PQ**
- un log-book dove registrare le operazioni di controllo, taratura manutenzione, spostamento, messa fuori uso**
- etichetta di taratura con la data della ultima operazione , della prossima prevista e della sigla dell' analista che l' ha eseguita**
- manuali d' uso disponibili alla consultazione**
- programma di manutenzione preventiva, anche eseguita dal fornitore**
- procedure che descrivono dettagliatamente il loro uso ed i controlli**
- targhette che attestano in ogni momento se in uso, utilizzabili o meno**



Procedure Operative Standard (SOP)

ATTIVITÀ DEL CONTROLLO QUALITÀ

Attività analitiche



**Procedure Operative Standard
(SOP)
[circa 200]**

IL CONTROLLO QUALITÀ

Agenda

- ✓ *Organizzazione azienda farmaceutica*
- ✓ *EU cGMP*
- ✓ *Controllo Qualità*
- ✓ *cGMP nel Controllo Qualità*
- ✓ *Attività del Controllo Qualità*
- **Fuori specifica (OOS)**
- Sistemi informatici
- Convalida dei metodi di analisi
- Studi di stabilità

FUORI SPECIFICA

Fuori specifica = OOS (Out Of Specification)

La gestione degli OOS costituisce uno degli elementi di maggiore interesse da parte non solo degli enti ispettivi delle Agenzie di controllo ma anche da parte dei clienti e dalle aziende stesse

I primi riferimenti si trovano in una linea guida della FDA del 1998 enfatizzata a seguito della scoperta di dati di Laboratorio risultati inattendibili ed addirittura falsi.

E' famoso il "*caso Barr*" dove sono risultate evidenze di cattive o deviate pratiche di Laboratorio di Controllo Qualità e conseguenti "errati" giudizi analitici presentati a supporto della conformità dei prodotti; il tutto affrontato e risolto in sede penale con giudizi estremamente pesanti nei riguardi delle persone coinvolte
Da ciò le nuove regole di "comportamento" per tutti i casi e per qualsiasi ragione in cui si determini un risultato "fuori specifica"

FUORI SPECIFICA

Fuori specifica = OOS (Out Of Specification)

L' esecuzione del test coinvolto da un OOS **non va ripetuto immediatamente** per conferma.

L' OOS deve essere innanzitutto confermato come Non Valido o Valido
Se **Non Valido**, cioè si dimostra una causa insita nella esecuzione analitica (dal campionamento allo svolgimento del test), si può ripetere l' analisi (sul medesimo campione, se ancora disponibile, o sui medesimi contenitori o altri appositamente campionati).

Se **Valido**, cioè non si è in grado di associare una causa interna al laboratorio, le indagini vanno rivolte ed attuate in unione alla Produzione rivolgendo le indagini al Processo
Vanno verificate tutte le attività, fasi, parametri di lavoro, risultati degli IPC, grafici o stampe di apparecchiature, operatori coinvolti, componenti e materie prime usate, documenti, associabili all' evento

FUORI SPECIFICA

Riferimenti

Guidance for Industry

**Investigating Out-of-Specification (OOS)
Test Results for
Pharmaceutical Production**

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

October 2006
Pharmaceutical CGMPs

FUORI SPECIFICA

Indagine

Si parte dal principio che nessun dato fuori limite debba essere sottovalutato, la sua causa va attentamente indagata e la sua “Non Validità” ampiamente dimostrata e giustificata

Un dato fuori limite può essere il sintomo di un difetto di un prodotto non facilmente identificabile, pertanto si deve attuare un percorso di investigazione estremamente rigoroso per determinarne la “ causa ”

Le cause possono derivare da un **semplice errore di analisi** o di **preparazione del campione** fino ad una vera e propria deviazione del processo produttivo

Le indagini fin dall' inizio non devono essere indirizzate alla spiegazione più semplice e logica ma tendere ad una conclusione dimostrabile attraverso fatti ed **evidenze oggettive**

FUORI SPECIFICA

Indagine 1

Il verificarsi di un OOS deve immediatamente essere segnalato e discusso con un superiore , interrompendo le determinazioni relative
Vanno riviste in dettaglio tutte le condizioni di influenza ad esempio:

- **analista (se qualificato per quella determinazione)**
- **metodo di analisi (se applicato in modo conforme)**
- **l'origine e la quantità dei campioni (una unità, un pool di più unità)**
- **preparazione degli analiti, degli standard e soluzioni (quantità pesate, modalità e condizioni d'uso, diluizioni)**
- **la funzionalità e taratura degli strumenti (HPLC, bilance)**
- **la vetreria utilizzata (tipo, volumi)**
- **i calcoli delle determinazioni**
- **i dati storici ed i trends inerenti il lotto/prodotto**

FUORI SPECIFICA

Indagine 1

| INVESTIGAZIONE PRELIMINARE | N° | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| La lista seguente è da intendersi non completa. | | | |
| Verifica del metodo applicato / della scheda di analisi | Sì <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> | N/A <input type="checkbox"/> |
| Procedure e/o metodi sono aggiornati?/ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| La procedura è stata correttamente applicata?/ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Le pesate sono corrette?/ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Le diluizioni sono corrette?/ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| La vetreria utilizzata è corretta?/ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| I calcoli sono corretti?/ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Altro: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Verifica dello standard e di reagenti, solventi e soluzioni | Sì <input type="checkbox"/> | No <input type="checkbox"/> | N/A <input type="checkbox"/> |
| Il reference standard usato è corretto?/ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lo standard è scaduto?/ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lo standard è stato correttamente essiccato?/ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Età dello standard e condizioni di conservazione sono corrette dall'ultimo uso?/ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ci sono errori di diluizione?/ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Indicare l'ultima data di standardizzazione della soluzione standard./ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| REATTIVI, SOLVENTI, SOLUZIONI | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

FUORI SPECIFICA

Indagine 1

Trovata la causa in laboratorio?

SI > annullare risultato OOS
> introdurre azione correttiva
> ripetere analisi

NO > indagine 2 (Produzione)
> indagine 2 (QC)

FUORI SPECIFICA

Indagine 2 (Produzione)

Produzione (QC + Quality Assurance)

- SI** > introdurre azione correttiva
- > rilavorazione/riprocesso (se possibile)
- > interromper indagine 2 in QC
- > ripetere analisi

- NO** > proseguire indagine 2 in QC

FUORI SPECIFICA

Indagine 2 (QC)

Ripetere le analisi , secondo protocolli formali approvati che stabiliscono:

- **il numero dei contenitori da cui campionare e dei campioni da testare**
- **il tipo di test da eseguire**
- **il numero di ripetizioni del test (fino a nove volte il normale)**
- **il metodo e lo strumento da utilizzare**
- **l' analista che deve eseguire l' analisi**
- **l' analista/i esperto/i che ripetono l' analisi per confronto**
- **le sequenze ed i tempi di analisi**
- **i criteri di accettazione dei risultati**

FUORI SPECIFICA

Conclusione

Al termine delle analisi e con tutta la documentazione formalizzata , è espresso il giudizio finale sul test

La chiusura dell' OOS deve risultare effettiva , con chiare conclusioni sui criteri e sui dati a supporto delle decisioni di Approvare o Respingere il lotto in oggetto

In presenza di risultati che confermano un OOS il lotto interessato deve essere Respinto

In assenza di elementi per invalidare un OOS , sia per indagine non conclusiva sia per risultati controversi , e/o di altre informazioni di supporto ad un giudizio di conformità del lotto , lo stesso va Respinto

Le decisioni vanno prese di norma con il concorso delle funzioni Responsabili di Produzione, CQ , QA e QP

IL CONTROLLO QUALITÀ

Agenda

- ✓ *Organizzazione azienda farmaceutica*
- ✓ *EU cGMP*
- ✓ *Controllo Qualità*
- ✓ *cGMP nel Controllo Qualità*
- ✓ *Attività del Controllo Qualità*
- ✓ *Fuori specifica (OOS)*
- **Sistemi informatici**
- Convalida dei metodi di analisi
- Studi di stabilità

SISTEMI INFORMATICI

LIMS (Laboratory Information Management System)

Il LIMS è un Sistema Informatico composto da HW e SW , sviluppato appositamente per l' uso di Laboratorio di Controllo Qualità

La sua struttura varia a seconda delle scelte ed attività delle aziende , comunque composto da Moduli per le differenti attività/tipologie di analisi , integrati e comunicanti tra di loro

L' architettura HW è composta da un PC centrale dove risiede il SW e la banca dati , da una serie di altri PC o stazioni di lavoro collegati tra loro ed alla unità centrale attraverso una "rete", stampanti, lettori laser

Il SW è rappresentato da un programma gestionale, con caratteristiche funzionali peculiari a seconda delle scelte e dell' esperienze del fornitore

I più complessi consentono la gestione automatica degli strumenti di analisi con acquisizione diretta dei dati

SISTEMI INFORMATICI

LIMS (Laboratory Information Management System)

Il LIMS , di norma:

- è regolato negli accessi con differenti livelli di autorizzazione , che salgono fino al Responsabile del CQ, con obbligo di password individuale modificata periodicamente
- è collegato con il sistema gestionale – amministrativo aziendale (sistemi ERP – MRP, p.e. SAP, BPCS) in modo da consentire il passaggio di informazioni di entrata e uscita dei prodotti
- gestisce differenti stati qualitativi inerenti ai lotti /prodotti , semplificati in **Quarantena**, **Approvato** e **Respinto**
- è provvisto di sistemi di back up per il salvataggio dei dati giornalieri
- è provvisto di audit trail (tracciabilità dati ed identificazione)
- è costituito in modo di tracciare tutte le modifiche (Change Control)

SISTEMI INFORMATICI

LIMS (Laboratory Information Management System)

Il LIMS può avere una serie di moduli ulteriori per:

- gestione delle stabilità (scadenziario periodico)
- gestione magazzino di laboratorio (reagenti, scorta, scadenza)
- gestione strumenti (analisi eseguite, taratura, scadenze)

o essere integrabile con:

- altri documenti, come procedure e metodi di lavoro
- fogli elettronici e di calcolo
- programmi di analisi statistiche

Il LIMS deve essere supportato da ***procedure di uso*** che descrivano anche le attività “manuali” in caso di suo mancato funzionamento

SISTEMI INFORMATICI

LIMS (Laboratory Information Management System)

Il LIMS consente la gestione delle seguenti attività:

- **ricezione ed identificazione dei campioni**
- **stampa delle etichette e di fogli di lavoro**
- **inserimento dei dati analitici di differenti analisti /gruppi di lavoro**
- **valutazione dei risultati in confronto alle specifiche di accettazione**
- **evidenziazione dei dati anomali o fuori specifica**
- **chiusura ed accettazione dei risultati a seconda dei livelli di responsabilità**
- **stampa dei Bollettini e Certificati di analisi**
- **stampa dei trend analitici e di altri dati storici**
- **gestione delle analisi di routine e di stabilità**

SISTEMI INFORMATICI

LIMS (Laboratory Information Management System)

Il LIMS richiede la creazione di un data base con inserimento delle specifiche / dei capitolati per ciascun prodotto, distinti mediante :

- **codice**
- **descrizione**
- **test**
- **unità di misura (g, ml, % ,)**
- **limiti di accettazione, per variabili ed attributi
(90 -110 , <0,5 , nmt 5%, conforme)**
- **gruppo di test (routine, stabilità)**
- **gruppo di lavoro (chimico, micro, materie prime)**
- **livello di responsabilità (analista, supervisore, responsabile)**
- **giudizi (Approvato, Respinto, In Giudizio, In sospeso, In analisi)**

SISTEMI INFORMATICI

LIMS (Laboratory Information Management System)

Il LIMS come sistema informatico va sottoposto a **convalida**, con esecuzione e documentazione di DQ/IQ/OQ/PQ soprattutto per assicurare:

- congruenza con i Requisiti Utente (User Requirements)
- funzionalità dell' HW/SW
- funzionalità delle interfacce con altri sistemi
- controllo degli accessi e dei livelli di responsabilità
- funzionalità dell' albero di navigazione
- integrità e conservazione dei dati

le fasi di prova dovrebbero avvenire in un ambiente apposito (Data base di test) per non influenzare l' attività di quello operativo

Requisiti Annex 11

IL CONTROLLO QUALITÀ

Agenda

- ✓ *Organizzazione azienda farmaceutica*
- ✓ *EU cGMP*
- ✓ *Controllo Qualità*
- ✓ *cGMP nel Controllo Qualità*
- ✓ *Attività del Controllo Qualità*
- ✓ *Fuori specifica (OOS)*
- ✓ *Sistemi informatici*
- **Convalida dei metodi di analisi**
- **Studi di stabilità**

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Il laboratorio CQ ha determinato il contenuto di p.a. in un lotto di capsule: il valore trovato è 188 mg/unità.

La specifica è 190 – 210 mg/unità.

CQ comunica a Produzione il risultato.

Cosa dirà il Responsabile della Produzione al Responsabile del CQ?

- Abbiamo sicuramente sbagliato qualcosa.*
- Scusami, i miei collaboratori sono degli incapaci, elimino subito il lotto.*
- Ma sei sicuro del tuo risultato?***

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Definizione

The objective of validation of an analytical procedure is to demonstrate that it is suitable for its intended purpose

Linea guida ICH Q2(R1)



Adobe Acrobat
Document

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Parametri (principali)

- Specificità
- Precisione
- Accuratezza
- Linearità
- Limiti di rivelabilità e di determinazione

[Sviluppo del metodo]

Protocollo (criteri di accettazione)

Esecuzione saggi = verifica dei parametri

Rapporto

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Specificità

Specificity is the ability to assess unequivocally the analyte in the presence of components which may be expected to be present.

Typically these might include impurities, degradants, matrix, etc.

Specificità nei confronti della matrice.

Specificità nei confronti delle impurezze:

- **note,**
- **incognite (stress test, purity test).**

Specificità nei confronti degli artefatti analitici (picchi di sistema in cromatografia).

Conclusione: test di risoluzione per la routine.

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Precisione

The precision of an analytical procedure expresses the closeness of agreement between a series of measurements obtained from multiple sampling of the same homogeneous sample under the prescribed conditions.

- **Ripetibilita'**
- **Riproducibilita'**
- **Riproducibilita' intermedia**

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Precisione > Ripetibilità

Repeatability expresses the precision under the same operating conditions over a short interval of time.

Repeatability is also termed intra-assay precision

Stesso laboratorio, stesso operatore, stessa strumentazione, stessi reattivi, breve intervallo di tempo.

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Precisione > Precisione intermedia

Intermediate precision expresses within laboratories variations: different days different analysts, different equipment, etc.

Stesso laboratorio, operatori diversi, strumentazione diversa, reattivi diverse, giorni diversi.

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Precisione > Riproducibilità

Reproducibility expresses the precision between laboratories (collaborative studies usually applied to standardization of methodology).

Diversi laboratori, diversi operatori, diversi strumenti, diversi reattivi, esperimenti separati nel tempo.

(Facoltativa)

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Precisione > Riproducibilità

Reproducibility expresses the precision between laboratories (collaborative studies usually applied to standardization of methodology).

Diversi laboratori, diversi operatori, diversi strumenti, diversi reattivi, esperimenti separati nel tempo.

(Facoltativa)

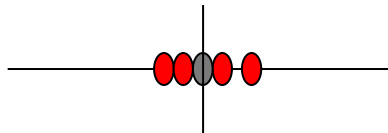
CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Accuratezza

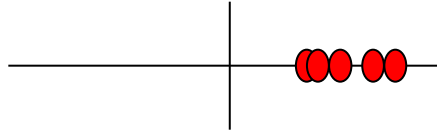
The accuracy of an analytical procedure expresses the closeness of agreement between the value which is accepted either as a conventional true value or an accepted reference value and the value found.

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

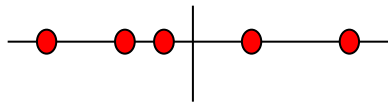
Accuratezza e precisione



Accurato, preciso



Non accurato, preciso



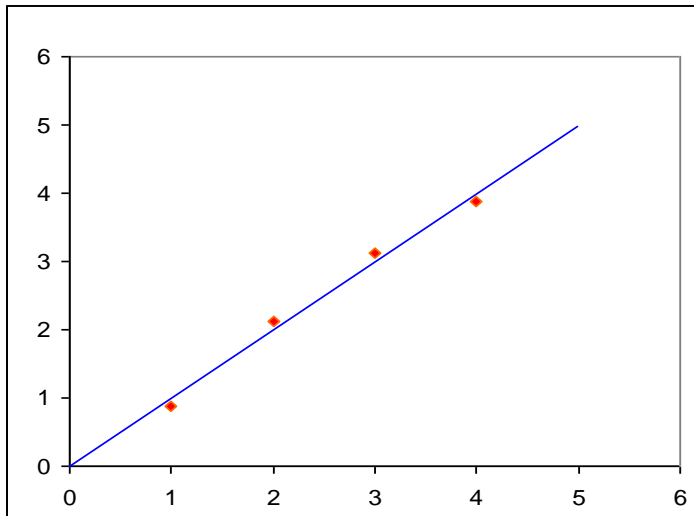
Accurato (?), preciso

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Linearità

***Linearità della risposta strumentale:
se non si verifica la curva di calibrazione non è lineare
(perché il metodo non è lineare)***

***Proporzionalità della risposta strumentale lineare:
se non si verifica non si può usare una calibrazione ad un livello.***



CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

LoD (Limit of Detection)

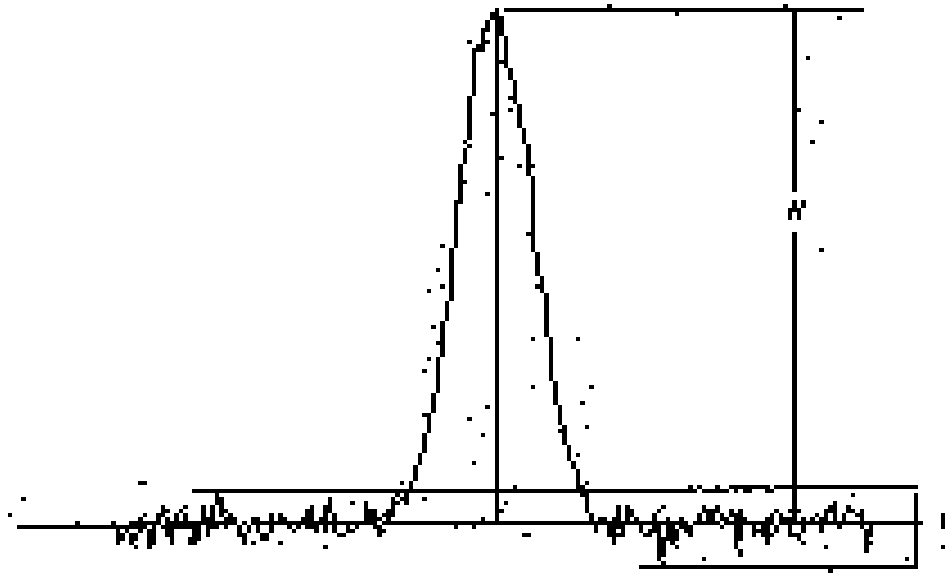
Detection limit: ...is the lowest amount of analyte in a sample which can be detected but not necessarily quantitated as an exact value.

LoQ (Limit of Quantitation)

Quantitation limit ... is the lowest amount of analyte in a sample which can be quantitatively determined with suitable precision and accuracy.

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

LoD e LoQ



$$S / N = \frac{2 \cdot H}{h}$$

$$\text{LoD} = S/N > 3$$

$$\text{LoQ} = S/N > 10$$

Eur. Ph. 2.2.46

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Altri parametri

- **Stabilità delle soluzioni**
- **SST**
- **Robustezza (sviluppo)**

CONVALIDA DEI METODI DI ANALISI

Conclusione

La convalida deve convincere:

- **NOI** che i risultati sono attendibili
- **i CLIENTI** che i risultati sono attendibili
- **le AUTORITA'** che i nostri metodi analitici sono adatti a garantire la qualità del prodotto, tanto nell' esame del dossier che durante le ispezioni.

IL CONTROLLO QUALITÀ

Agenda

- ✓ *Organizzazione azienda farmaceutica*
- ✓ *EU cGMP*
- ✓ *Controllo Qualità*
- ✓ *cGMP nel Controllo Qualità*
- ✓ *Attività del Controllo Qualità*
- ✓ *Fuori specifica (OOS)*
- ✓ *Sistemi informatici*
- ✓ *Convalida dei metodi di analisi*
- **Studi di stabilità**

GLI STUDI DI STABILITÀ

Introduzione

Gli studi di stabilità sono necessari per:

- **determinare validità e condizioni di conservazione, durante lo sviluppo di un farmaco (ICH)**
- **confermare i dati ottenuti durante lo sviluppo, all' inizio della produzione industriale (ICH)**
- **verificare che la stabilità sia ancora rispettata, dopo la produzione (*on-going*)**
- **determinarne l' impatto sulla qualità del prodotto di una variazione (ICH)**

GLI STUDI DI STABILITÀ



Adobe Acrobat
Document

Stabilità ICH

• ICH Q1A(R2)

Stability testing of new drug substances and products

..... defines the stability data package for a new drug substance or drug product that is sufficient for a registration application within the three regions of the EC, Japan, and the United States. It does not seek necessarily to cover the testing for registration in or export to other areas of the world.

- **Q1B > Photostability testing on new drug substances and products**
- **Q1C > Stability testing for new dosage forms**
- **Q1D > Bracketing and matrixing designs for stability testing**
- **Q1E > Evaluation of stability data**
- **Q1F > Stability data package for registration in climatic zones**

III-IV

GLI STUDI DI STABILITÀ



Adobe Acrobat
Document

Stabilità ICH

I – temperata

II – temperata mediterranea

lungo termine : $25 \pm 2^\circ$ C; $60 \pm 5\%$ u.r.

intermedia : $30 \pm 2^\circ$ C; $65 \pm 5\%$ u.r.

accelerata : $40 \pm 2^\circ$ C; $75 \pm 5\%$ u.r.

III – calda

IV – calda umida (e paesi ASEAN)

lungo termine: $30 \pm 2^\circ$ C; $75 \pm 5\%$ u.r.

GLI STUDI DI STABILITÀ

Stabilità ICH

II – temperata mediterranea

- *Lungo termine ($25 \pm 2^\circ \text{C}$; $60 \pm 5\% \text{ u.r.}$)*

Stabilità in condizioni normali (anche on-going); fino al termine della shelf-life

- *Intermedia ($30 \pm 2^\circ \text{C}$; $65 \pm 5\% \text{ u.r.}$)*

Per valutare l'effetto della temperatura; fino a 6 mesi.

- *Accelerata ($40 \pm 2^\circ \text{C}$; $75 \pm 5\% \text{ u.r.}$)*

In caso di problemi nella condizione accelerata; fino a 12 mesi

GLI STUDI DI STABILITÀ

Stabilità ICH

- **Stress tests**
- **Cycle tests**
- **2-8 ° C**

GLI STUDI DI STABILITÀ

Stabilità on-going

EU cGMP, cap. 6, 6.23-6.33

After marketing, the stability of the medicinal product should be monitored according to a continuous appropriate programme that will permit the detection of any stability issue (e.g. changes in levels of impurities or dissolution profile) associated with the formulation in the marketed package.

GLI STUDI DI STABILITÀ

Fattori

- **Qualità/fonte API**
- **Qualità eccipienti**
- **Materiali di confezionamento**
- **Interazioni API/eccipienti/mat. confezionamento**
- **Metodi di produzione**
- **Batch size**

Cambio di un fattore (o più)



Nuovo studio di stabilità ICH

IL CONTROLLO QUALITÀ

Agenda

- ✓ *Organizzazione azienda farmaceutica*
- ✓ *EU cGMP*
- ✓ *Controllo Qualità*
- ✓ *cGMP nel Controllo Qualità*
- ✓ *Attività del Controllo Qualità*
- ✓ *Fuori specifica (OOS)*
- ✓ *Sistemi informatici*
- ✓ *Convalida dei metodi di analisi*
- ✓ *Studi di stabilità*

IL CONTROLLO QUALITÀ

