



Agenzia Italiana del Farmaco



Politecnico di Milano
5 luglio 2007

Le aspettative regolatorie nella gestione dei macchinari farmaceutici

Dr.ssa Fernanda Ferrazin - Ispettore GMP senior
AIFA - Roma



Agenzia Italiana del Farmaco



QUADRO NORMATIVO DI RIFERIMENTO

- D. Leg.vo 219/2006 (codice comunitario) artt. 50 – 71; 36; 142; 144; 146 – 147.
- N.B.F. cap. 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 + all. 1 - 8 – 11 – 13 - 15 – 16 – 19 ed altri specifici

La Disciplina relativa ai medicinali nell'Unione Europea

- Volume 4 - NORME DI BUONA FABBRICAZIONE
(Medicinali per uso umano e medicinali veterinari)

[<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>]



Agenzia Italiana del Farmaco



MEDICINALI

- SICUREZZA
- EFFICACIA
- QUALITA'

AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco



PROCESSI PRODUTTIVI

QUALITA'

RIPRODUCIBILITA'

TRACCIABILITA' MODIFICHE

AIFA



Agenzia Italiana del Farmaco



LA QUALITA'

CONCETTO NON ASSOLUTO:
VA STABILITO LO STANDARD
RISPETTO A CUI VERIFICARE
OGNI PRODOTTO





Agenzia Italiana del Farmaco



**NORMATIVA ESISTENTE PER PRODUZIONE
MEDICINALI (vasta e, necessariamente, generica)
Vari livelli di COMPLIANCE alla Norma**

- 1 - Rispetto Legge e GMP pubblicate
- 2 - Rispetto norme interne aziendali
- 3 - Rispetto delle current GMP
(aspettative autorità e adeguamento
al progresso tecnico)
- 4 - Continuo miglioramento
(the best you have)



Agenzia Italiana del Farmaco



Officine specialità medicinali in Italia

- al 4 maggio 2007: n. 248 Medicinali
- n. 242 Gas Medicinali
(Isp. CC AS)
- n. 137 Materie prime
(API)



Agenzia Italiana del Farmaco



Per ogni linea produttiva ed ogni macchina è richiesto:

- (DQ) – IQ – OQ e PQ per le nuove
- Almeno la IQ/OQ e PQ per trasferite (con SOP di Technology Transfer)
- Log Book macchine (produzione, pulizie, manutenzione)
- Descrizione nel Site Master File dei locali, delle attrezzature, macchine e processi
- Per processi produttivi trasferiti da altri produttori o per quelli nuovi occorre che per ogni processo sia effettuata la convalida con l'esecuzione di almeno tre lotti di produzione da porre a confronto, eventualmente esistano, con lotti fabbricati nelle stesse condizioni in altro sito.



Agenzia Italiana del Farmaco



In caso di affidamento a terzi delle operazioni di convalida e di manutenzione occorre stipulare un contratto in cui siano specificate le rispettive responsabilità.

Al contratto fa seguito il protocollo di convalida o procedura di manutenzione che devono essere condivise ed approvate da entrambe le parti.



Agenzia Italiana del Farmaco



Qualsiasi modifica delle macchine o dei processi deve essere valutata con la SOP di Change Control e, se necessario, va riconvalidato il sistema.

Queste situazioni devono essere descritte nel Site Master File dell'officina che rappresenta il documento di riferimento per ogni sito produttivo (standard di riferimento).



Agenzia Italiana del Farmaco



Il Site Master File rappresenta il documento, prodotto dall'Azienda, sulla base del quale viene valutato il rispetto dei requisiti GMP e rispetto al quale l'Ispettore verifica la situazione reale in fase ispettiva.

E' la carta di identità dell'officina.

Non può essere modificato, dopo la prima autorizzazione da parte dell'Autorità regolatoria (A.I.FA. o Ministero della salute), senza valutazione preliminare da parte della stessa Autorità che lo ha valutato precedentemente.



Agenzia Italiana del Farmaco



Il SMF deve essere trattato come ogni altro documento GMP.

Deve riportare la data di approvazione, la firma di approvazione (del QA e del QP), la storia delle revisioni (comprese le motivazioni delle modifiche).

L'originale deve essere rilegato o firmato pagina per pagina.



Agenzia Italiana del Farmaco



- Tra i contenuti obbligatori del SMF relativamente all'aspetto "macchine" sono da indicare:
- Fornitori esterni (denominazione società, tipologia di servizio richiesto, data dell'accordo tecnico di fornitura)
 - Formazione del personale, frequenza e ripetizione training, verifica dell'apprendimento e modalità di registrazione training effettuato
 - Planimetrie generali officina (da allegare), con indicazione della scala, dell'orientamento rispetto ai quattro punti cardinali, della classificazione ambientale, della tipologia ed ingombro linee produttive e strumenti controllo, del flusso personale e materiali



Agenzia Italiana del Farmaco



- Sistemi di ventilazione e condizionamento (HVAC), metodi di monitoraggio delle condizioni microclimatiche, allarmi e sistemi di sicurezza (generatori corrente, gruppi di continuità).
- Impianto di distribuzione dell'acqua (potabile, demineralizzata, per preparazioni iniettabili) con parametri dei loop di distribuzione
- Altre utenze presenti (vapore pulito, aria compressa, azoto FU, anidride carbonica)



Agenzia Italiana del Farmaco



- Programmi di manutenzione (ordinaria, straordinaria e di emergenza – o “a guasto”)
- Lista apparecchiature produttive presenti
- Lista strumenti e apparecchiature di laboratorio controllo qualità presenti
- Qualifica, convalida linee e attrezzature e calibrazione strumenti.
- Tipologia sistemi computerizzati presenti e loro convalida
- Codifica della documentazione



Agenzia Italiana del Farmaco



- VMP (Validation Master Plan) e politica aziendale per la convalida dei processi
- Breve descrizione dei processi produttivi (anche diagrammi di flusso)
- Eventuale presenza di edifici, locali, linee produttive o macchine / parti di macchina dedicati alla lavorazione di sostanze ad alta attività
- Etichettatura di stato (materiali, locali ed apparecchiature)
- Gestione delle deviazioni di processo (POS)
- Sistema di controllo qualità. Lista attività condotte. Gestione delle o.o.s. (fuori specifica di laboratorio)
- Autoispezioni



Agenzia Italiana del Farmaco



Qualsiasi modifica al SMF va approvata da parte dell'Autorità regolatoria e, precedentemente, va considerata seguendo la POS del Change Control e di Technology Transfer da parte del Management aziendale



Agenzia Italiana del Farmaco



Ogni difformità rispetto a quanto autorizzato, se riscontrato in fase ispettiva, comporta una valutazione sui prodotti rilasciati nella situazione innovata (con eventuale ritiro in caso di pericolo per la salute pubblica) e la denuncia penale alla competente Autorità Giudiziaria per la QP ed il responsabile legale dell'azienda.



Agenzia Italiana del Farmaco



Grazie a tutti per l'attenzione!

AIFA