

La disciplina relativa ai medicinali  
nell'Unione europea

Volume 4

# **Norme di buona fabbricazione**

---

Medicinali per uso umano e medicinali  
veterinari

Edizione 1999



COMMISSIONE EUROPEA  
Direzione generale III – Industria  
Prodotti farmaceutici e cosmetici

# **LA DISCIPLINA RELATIVA AI MEDICINALI NELL'UNIONE EUROPEA**

Volume 1 Legislazione farmaceutica

Medicinali per uso umano

Volume 2 Guida ad uso dei richiedenti

Medicinali per uso umano

Volume 3 Linee guida

Medicinali per uso umano

Volume 4 Guida alle norme per la buona fabbricazione

Medicinali per uso umano e medicinali veterinari

Volume 5 Legislazione farmaceutica

Medicinali veterinari

Volume 6 Guida ad uso dei richiedenti

Medicinali veterinari

Volume 7 Linee guida

Medicinali veterinari

Volume 8 Limiti massimi di residui

Medicinali veterinari

Volume 9 Farmacovigilanza

Medicinali per uso umano e medicinali veterinari

# INTRODUZIONE

L'industria farmaceutica della Comunità europea garantisce un livello elevato di qualità nelle fasi di sviluppo, fabbricazione e controllo di medicinali. Un sistema di autorizzazione alla immissione sul mercato garantisce che tutti i medicinali siano valutati da un'autorità competente al fine di assicurarne la rispondenza alle norme vigenti in materia di sicurezza, qualità ed efficacia, mentre un sistema di autorizzazioni alla fabbricazione garantisce che tutti i prodotti autorizzati e venduti sul mercato europeo vengano fabbricati unicamente da fabbricanti autorizzati, la cui attività è soggetta a regolari ispezioni da parte delle competenti autorità. L'autorizzazione alla fabbricazione è obbligatoria per tutti i fabbricanti di prodotti farmaceutici della Comunità europea, a prescindere dal fatto che i loro prodotti vengano collocati sul mercato comunitario o sul mercato estero.

Le due direttive che contengono i principi e le linee guida sulle norme di buona fabbricazione (GMP) dei medicinali sono state adottate dalla Commissione nel 1991: la prima riguarda i medicinali per uso umano (direttiva 91/356/CEE), la seconda quelli per uso veterinario (direttiva 91/412/CEE). Le relative linee guida sono state pubblicate nella guida per la buona fabbricazione dei medicinali e costituiranno parametro valutativo delle domande di autorizzazione alla fabbricazione e per le ispezioni condotte presso i fabbricanti di prodotti medicinali.

I principi del GMP e le linee guida particolareggiate riguardano tutte le operazioni che richiedono l'autorizzazione di cui all'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE e all'articolo 24 della direttiva 81/851/CEE modificata. Le indicazioni in questione concernono anche tutti gli altri processi (ad es.: quelli impiegati negli ospedali) relativi alla fabbricazione di prodotti farmaceutici su larga scala, la preparazione dei prodotti da utilizzare in prove cliniche e, se del caso, la vendita all'ingrosso.

Tutti gli Stati membri e il settore industriale stesso concordano sul fatto che i requisiti previsti dalle GMP sulla fabbricazione di medicinali veterinari sono gli stessi di quelli applicabili alla fabbricazione di medicinali per uso umano. Alcune modifiche particolari alle linee guida delle GMP sono descritte nei due allegati relativi ai prodotti medicinali veterinari e ai medicinali ad azione immunologica.

La guida è articolata in capitoli, ognuno dei quali introdotto da un principio generale. Il capitolo 1 sulla gestione della qualità descrive il concetto fondamentale di garanzia di qualità applicato alla fabbricazione dei medicinali; ognuno dei capitoli successivi, dopo il paragrafo del principio generale che delinea gli obiettivi di quel capitolo in tema di garanzia di qualità, fornisce ai fabbricanti sufficienti dettagli sugli aspetti fondamentali da prendere in considerazione per tradurre in pratica il suddetto principio.

Oltre agli aspetti generali delle norme per la buona fabbricazione delineati nei nove capitoli della guida, una serie di allegati fornisce dettagli su specifici settori di attività. Per alcuni processi di fabbricazione, gli allegati pertinenti possono essere più di uno (ad es.: l'allegato sui preparati sterili, sui radiofarmaci e/o sui medicinali di origine biologica).

Un glossario contenente alcuni dei termini impiegati nella guida è stato inserito dopo gli allegati.

La prima edizione della guida è stata pubblicata nel 1989, e comprendeva un allegato sulla fabbricazione dei medicinali sterili. In questa nuova edizione rimangono inalterati sia i requisiti fondamentali che il testo del primo allegato, e i fabbricanti devono adeguarsi alle nuove disposizioni entro il 1° gennaio 1992. La nuova edizione della guida comprende nove nuovi allegati relativi alla fabbricazione dei medicinali per uso umano. Essi sono stati adottati nel 1991 dopo una notevole opera di divulgazione, tuttavia i fabbricanti hanno tempo fino al 1° gennaio 1993 per adeguarvisi. La direttiva 91/412/CEE sulle GMP per i medicinali veterinari entrerà in vigore il 23 luglio 1993, e i fabbricanti di medicinali veterinari dovranno ottemperare alle disposizioni previste dalla guida, compresi i 2 allegati sui medicinali veterinari, entro tale data.

Per quanto riguarda la fabbricazione dei principi attivi, si è concordato che la "Guida per la fabbricazione di principi attivi farmaceutici", pubblicata dalla convenzione per le ispezioni ai fabbricanti di prodotti farmaceutici il 6 giugno 1987, rappresenta un adeguato punto di riferimento per i fabbricanti e uno strumento di controllo per le autorità competenti (pubblicazione disponibile presso il segretariato dell'EFTA, Ginevra).

La guida non tratta il problema della sicurezza del personale addetto alla fabbricazione. Tale aspetto può infatti rivestire particolare importanza nella fabbricazione di alcuni medicinali ad esempio quelli altamente attivi, biologici e radioattivi. Esso rientra nel campo di applicazione di altre normative comunitarie o nazionali.

Nella guida si presume che i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale previsti dalla relativa autorizzazione alla immissione sul mercato siano sistematicamente impliciti nel processo di fabbricazione e nella fase di controllo e di distribuzione da parte del titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione.

La presente guida è stata redatta nell'intento di sostituire le linee guida nazionali ed altre norme di buona fabbricazione applicate in materia.

È noto che vi sono altri metodi accettabili, diversi da quelli descritti nella presente guida, che consentono di applicarne i principi di garanzia della qualità. La guida non intende limitare in alcun modo lo sviluppo di nuove idee o nuove tecnologie purché queste siano convalidate e forniscano un livello di garanzia di qualità per lo meno equivalente a quello fissato nella guida.

La guida verrà regolarmente riveduta ed aggiornata.

# INDICE

INTRODUZIONE .....	iii
INDICE .....	v
<b>DIRETTIVE .....</b>	<b>1</b>
Direttiva 91/356/CEE della Commissione del 13 giugno 1991 che stabilisce i principi e le direttive sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano.....	3
Direttiva 91/412/CEE della Commissione del 23 luglio 1991 che stabilisce i principi e le direttive sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari .....	11
<b>GUIDA ALLE NORME DI BUONA FABBRICAZIONE DEI MEDICINALI .....</b>	<b>19</b>
<b>REQUISITI FONDAMENTALI.....</b>	<b>21</b>
CAPITOLO 1 GESTIONE AZIENDALE DELLA QUALITÀ.....	23
Principio generale .....	23
Assicurazione della qualità.....	23
Le norme di buona fabbricazione (GMP) applicate ai medicinali.....	24
Controllo di qualità .....	25
CAPITOLO 2 PERSONALE.....	27
Principio generale .....	27
Aspetti generali.....	27
Personale direttivo.....	27
Addestramento.....	29
Igiene del personale .....	30
CAPITOLO 3 LOCALI ED APPARECCHIATURE.....	31
Principio generale .....	31
Locali .....	31
Aspetti generali .....	31
Area di produzione.....	31
Aree di immagazzinamento.....	32
Aree adibite al controllo di qualità .....	33
Aree per attivit sussidiarie.....	33
Apparecchiature.....	34
CAPITOLO 4 DOCUMENTAZIONE.....	35
Principio generale .....	35
Aspetti generali.....	35
Documenti richiesti.....	36
Specifiche .....	36
Specifiche delle materie prime e dei materiali di confezionamento .....	36
Specifiche dei prodotti semilavorati e sfusi.....	37
Specifiche dei prodotti finiti .....	37
Formula di fabbricazione ed istruzioni per il ciclo di produzione.....	37
Istruzioni per il confezionamento .....	38
Rendiconti di lavorazione di un lotto .....	38

## ■ Indice

---

Rendiconti del confezionamento di un lotto.....	39
Procedure e documenti .....	40
Ricevimento .....	40
Campionamento.....	41
Prove.....	41
Altri aspetti.....	41
CAPITOLO 5 PRODUZIONE.....	43
Principio generale.....	43
Aspetti generali.....	43
Prevenzione della contaminazione crociata durante la produzione .....	44
Convalida .....	45
Materie prime.....	45
Operazioni del processo di produzione prodotti semilavorati e sfusi .....	46
Materiali di confezionamento.....	47
Confezionamento.....	47
Prodotti finiti.....	48
Materiali respinti, recuperati e restituiti .....	49
CAPITOLO 6 CONTROLLO DELLA QUALITÀ.....	51
Principio generale.....	51
Aspetti generali.....	51
Buone pratiche del laboratorio di controllo di qualità.....	51
Documentazione .....	52
Campionamento .....	52
Controlli.....	53
CAPITOLO 7 FABBRICAZIONE ED ANALISI AFFIDATE A TERZI.....	55
Principio generale.....	55
Aspetti generali.....	55
Il committente .....	55
Il fornitore.....	56
Il contratto .....	56
CAPITOLO 8 RECLAMI E RITIRO DEL PRODOTTO .....	59
Principio generale.....	59
Reclami .....	59
Ritiro del prodotto .....	60
CAPITOLO 9 AUTOISPEZIONE.....	61
Principio generale.....	61
<b>ALLEGATI .....</b>	<b>63</b>
ALLEGATO 1 FABBRICAZIONE DI MEDICINALI STERILI.....	64
Principio generale.....	64
Aspetti generali.....	64
Tecnologia degli isolatori .....	67
Tecnologia di insufflazione/riempimento/sigillatura.....	68
Prodotti sterilizzati in fase finale.....	68
Preparazione in condizioni asettiche.....	69
Personale .....	69
Locali .....	71

Attrezzature.....	72
Misure d'igiene.....	72
Lavorazione .....	73
Sterilizzazione.....	74
Sterilizzazione termica.....	75
Sterilizzazione a vapore .....	76
Sterilizzazione termica a secco.....	76
Sterilizzazione con radiazioni ionizzanti .....	76
Sterilizzazione con ossido di etilene.....	77
Filtrazione dei prodotti medicinali che non possono essere sterilizzati nel loro contenitore finale .....	78
Operazioni finali sui prodotti sterili .....	78
Controllo della qualità.....	79
<b>ALLEGATO 2 FABBRICAZIONE DI MEDICINALI BIOLOGICI AD USO DEGLI ESSERI UMANI.....</b>	<b>81</b>
Scopo.....	81
Principio generale .....	81
Personale .....	82
Locali ed Apparecchiature.....	83
Stabulazione e cura degli animali.....	84
Documentazione.....	85
Produzione.....	85
Materie prime.....	85
Sistema di lotti di semenze e di banche di cellule .....	85
Criteri operativi.....	86
Controllo della qualità.....	87
<b>ALLEGATO 3 COMPLEMENTO DI ORIENTAMENTI PER LA FABBRICAZIONE DEI RADIOFARMACI .....</b>	<b>89</b>
Principio generale .....	89
Personale .....	89
Locali ed apparecchiature.....	89
Produzione.....	90
Controllo della qualità.....	90
Distribuzione e ritiro.....	90
<b>ALLEGATO 4 FABBRICAZIONE DI MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DA QUELLI AD AZIONE IMMUNOLOGICA.....</b>	<b>91</b>
Produzione di premiscele per alimenti medicati.....	91
Fabbricazione di ectoparassiticidi.....	92
Fabbricazione di medicinali veterinari a base di penicilline.....	92
Conservazione dei campioni (punto1.4viiipunto6.14).....	92
Medicinali veterinari sterili.....	92
<b>ALLEGATO 5 PRODUZIONE DI MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA.....</b>	<b>93</b>
Principio generale .....	93
Personale .....	93
Locali .....	94
Apparecchiature.....	97
Animali e locali adibiti alla loro stabulazione .....	98

## ■ Indice

---

Disinfezione – Eliminazione dei rifiuti.....	99
Produzione .....	99
Materie prima.....	99
Mezzi di coltura.....	100
Sistema di lotti di semenze e di banche di cellule.....	100
Criteri operativi.....	101
Controllo della qualità .....	103
<b>ALLEGATO 6 FABBRICAZIONE DEI GAS MEDICINALI .....</b>	<b>105</b>
Personale .....	105
Impianti ed attrezzature.....	105
Produzione e Controllo di qualità.....	106
Etichettatura.....	108
Stoccaggio – Verifica della conformità.....	108
<b>ALLEGATO 7 PRODUZIONE DI MEDICINALI A BASE DI ERBE .....</b>	<b>109</b>
Principio generale.....	109
Locali .....	109
Locali di conservazione.....	109
Locale di produzione.....	109
Documentazione .....	109
Specifiche per il materiale di partenza .....	109
Istruzioni sul trattamento.....	110
Prelievo di campioni .....	110
Controllo della qualità .....	111
<b>ALLEGATO 8 CAMPIONAMENTO DELLE MATERIE PRIME E DEI MATERIALI DI CONFEZIONAMENTO.....</b>	<b>113</b>
Principio generale.....	113
Personale .....	113
Materie prime.....	113
Materiali di confezionamento.....	114
<b>ALLEGATO 9 FABBRICAZIONE DI LIQUIDI, CREME E UNGUENTI .....</b>	<b>115</b>
Principio generale.....	115
Locali ed apparecchiature.....	115
Produzione .....	115
<b>ALLEGATO 10 PRODUZIONE DI PREPARATI PER INALAZIONE IN FORMA DI AEROSOLS DOSATI PRESSURIZZATI.....</b>	<b>117</b>
Principio generale.....	117
Considerazioni generali .....	117
Locali ed apparecchiature.....	117
Produzione e controllo qualità .....	118
<b>ALLEGATO 11 SISTEMI COMPUTERIZZATI.....</b>	<b>119</b>
Principio generale.....	119
Personale .....	119
Convalida .....	119
Sistema .....	119
<b>ALLEGATO 12 IMPIEGO DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI NELLA FABBRICAZIONE DEI MEDICINALI .....</b>	<b>123</b>
Introduzione.....	123

Responsabilità.....	123
Dosimetria .....	124
Convalida del processo .....	124
Collaudo dell'impianto.....	125
Considerazioni generali .....	125
Dispositivi di irraggiamento gamma .....	125
Sistema di irraggiamento a fascio di elettroni.....	126
Progetto.....	126
Ripetizione del collaudo.....	127
Locali.....	127
Trattamento.....	127
Dispositivi di irraggiamento gamma .....	128
Dispositivi di irraggiamento a fascio di elettroni .....	128
Documentazione.....	129
Controllo microbiologico .....	129
<b>ALLEGATO 13 FABBRICAZIONE DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI DA SOTTOPORRE A Sperimentazione .....</b>	<b>131</b>
Introduzione.....	131
Conduzione aziendale per la qualità.....	132
Il personale .....	132
Locali e apparecchiature .....	132
Documentazione.....	133
Ordine di lavorazione.....	133
Fascicolo con le specifiche della specialità medicinale.....	133
Formule di fabbricazione e istruzioni per la lavorazione.....	134
Istruzioni per il confezionamento .....	134
Istruzioni per l'etichettatura.....	134
Documentazione di fabbricazione e di confezionamento dei lotti.....	135
Produzione.....	136
Materie prime.....	136
Operazioni di fabbricazione.....	136
Principi applicabili alla specialità medicinale di confronto .....	136
Codice di randomizzazione .....	137
Operazioni per la sperimentazione in cecità.....	137
Controllo della qualità.....	137
Rilascio dei lotti .....	138
Libera circolazione .....	138
Contestazioni .....	138
Ritiro e restituzione .....	139
Spedizione – Restituzione – Distruzione.....	139
Spedizione .....	139
Restituzione.....	139
Distruzione.....	140
<b>ALLEGATO 14 FABBRICAZIONE DI MEDICINALI DERIVATI DA SANGUE UMANO O DA PLASMA UMANO.....</b>	<b>141</b>
Principio .....	141
Gestione della qualità .....	142
Locali ed apparecchiature.....	142
Raccolta del sangue.....	142

■ Indice

---

Produzione e controllo della qualità.....	143
Procedure di frazionamento/purificazione.....	144
a) Metodi di precipitazione .....	144
b) Metodi di separazione in fase solida e di filtrazione .....	145
Conservazione dei campioni.....	146
Componenti cellulari e sangue intero.....	146
<b>GLOSSARIO .....</b>	<b>147</b>
GLOSSARIO.....	149

# DIRETTIVE



## **DIRETTIVA 91/356/CEE DELLA COMMISSIONE**

### **Direttiva 91/356/CEE della Commissione del 13 giugno 1991 che stabilisce i principi e le direttive sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano**

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità economica europea,

vista la direttiva del Consiglio 75/319/CEE, del 20 maggio 1975, concernente il raccapriccimento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali <sup>(1)</sup>, modificata da ultimo dalla direttiva 89/381/CEE <sup>(2)</sup>, in particolare l'articolo 19 *bis*,

considerando che tutti i medicinali per uso umano fabbricati o importati nella Comunità, compresi quelli destinati all'esportazione, devono essere fabbricati secondo i principi e le direttive delle buone prassi di fabbricazione;

considerando che, in conformità della legislazione nazionale, gli Stati membri possono esigere l'osservanza dei presenti principi sulle buone prassi di fabbricazione per i prodotti destinati alle prove cliniche;

considerando che dettagliate direttive previste all'articolo 19 *bis* della direttiva 75/319/CEE sono state pubblicate dalla Commissione previa consultazione dei servizi d'ispezione farmaceutica degli Stati membri sotto forma di *Guida alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali*;

considerando l'esigenza che tutti i fabbricanti provvedano ad un'efficace gestione della qualità dei processi di fabbricazione; che ciò comporta l'attuazione di un sistema di garanzia della qualità farmaceutica;

considerando che i funzionari che rappresentano le autorità competenti devono accettare in un rapporto che il fabbricante applichi correttamente le norme di buona fabbricazione e che tali rapporti devono essere comunicati su motivata richiesta alle autorità competenti di un altro Stato membro;

considerando che i principi e le direttive sulle buone prassi di fabbricazione devono riguardare in primo luogo il personale, i locali e le apparecchiature di fabbricazione, la documentazione, il processo produttivo, il controllo di qualità, gli appalti, i reclami e i casi di ritiro del prodotto, nonché il sistema di autoispezione;

---

<sup>(1)</sup> GU n. L 147 del 9. 6. 1975, pag. 13.

<sup>(2)</sup> GU n. L 181 del 28. 6. 1989, pag. 44.

considerando che i principi e le direttive previsti dalla presente direttiva sono conformi al parere del comitato per l'adeguamento al progresso tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici negli scambi nel settore delle specialità medicinali, istituito all'articolo 2 *ter* della direttiva del Consiglio 75/318/CEE, del 20 maggio 1975, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali <sup>(3)</sup>, modificata da ultimo dalla direttiva 89/341/CEE <sup>(4)</sup>,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

## CAPITOLO I

### Disposizioni generali

#### *Articolo 1*

La presente direttiva stabilisce i principi e le direttive sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano la cui fabbricazione è soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE.

#### *Articolo 2*

Ai fini della presente direttiva valgono le definizioni di medicinale stabilite all'articolo 1, punto 2, della direttiva del Consiglio 65/65/CEE <sup>(5)</sup>.

Inoltre, si intende per:

- *fabbricante*: il titolare dell'autorizzazione di cui all'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE;
- *persona qualificata*: la persona di cui all'articolo 21 della direttiva 75/319/CEE;
- *assicurazione della qualità farmaceutica*: il complesso di tutte le misure prese allo scopo di garantire che i medicinali abbiano la qualità richiesta per l'uso cui sono destinati;
- *buone prassi di fabbricazione*: quella parte della garanzia della qualità che assicura che i prodotti siano costantemente fabbricati e controllati in modo da soddisfare le norme di qualità appropriate all'uso cui sono destinati.

#### *Articolo 3*

Mediante le ripetute ispezioni previste all'articolo 26 della direttiva 75/319/CEE, gli Stati membri accertano l'osservanza, da parte dei fabbricanti, dei principi e delle direttive sulle buone norme di fabbricazione stabiliti dalla presente direttiva.

---

<sup>(3)</sup> GU n. L 147 del 9. 6. 1975, pag. 1.

<sup>(4)</sup> GU n. L 142 del 25. 5. 1989, pag. 11.

<sup>(5)</sup> GU n. 22 del 9. 2. 1965, pag. 369/65.

Ai fini dell'interpretazione dei principi e delle diretrici sulle buone prassi di fabbricazione, i fabbricanti e gli agenti delle autorità competenti fanno riferimento alle linee guida dettagliate di cui all'articolo 19 *bis* della direttiva 75/319/CEE. Tali linee guida sono pubblicate dalla Commissione nella *Guida alle norme di buona fabbricazione delle specialità medicinali* e nei suoi allegati (Ufficio delle pubblicazioni delle Comunità europee, *Le norme che disciplinano i medicinali nella Comunità europea*, volume IV).

#### *Articolo 4*

Il fabbricante si accerta che tutte le fasi di produzione siano svolte secondo le norme di buona fabbricazione e secondo l'autorizzazione alla produzione.

Per i medicinali importati da paesi terzi, l'importatore si accerta che siano stati fabbricati da produttori debitamente autorizzati e soggetti a norme di buona fabbricazione almeno equivalenti a quelle stabilite dalla Comunità.

#### *Articolo 5*

Il fabbricante si accerta che tutte le operazioni di fabbricazione di una specialità soggetta ad autorizzazione d'immissione sul mercato siano svolte secondo i dati indicati nella domanda di autorizzazione d'immissione sul mercato approvata dalle autorità competenti.

Il fabbricante riesamina regolarmente i metodi di fabbricazione alla luce del progresso scientifico e tecnico. Quando sia necessaria una modifica del fascicolo di autorizzazione all'immissione sul mercato, la proposta relativa è presentata alle autorità competenti.

## **CAPITOLO II**

### **Principi e diretrici sulle buone prassi di fabbricazione**

#### *Articolo 6*

##### **Gestione della qualità**

Il fabbricante istituisce ed applica un efficace sistema di garanzia della qualità farmaceutica, il quale implica l'attiva partecipazione della direzione e di tutto il personale dei diversi servizi interessati.

#### *Articolo 7*

##### **Personale**

1. Presso ogni stabilimento, il fabbricante deve disporre di personale competente, adeguatamente qualificato e in numero sufficiente a perseguire la finalità dell'assicurazione della qualità farmaceutica.

2. I compiti del personale direttivo e di controllo inclusa la persona qualificata responsabile dell'applicazione delle norme di buona fabbricazione, sono specificati nella descrizione delle mansioni. I relativi rapporti gerarchici devono essere definiti nell'organigramma. Questo e le descrizioni delle mansioni devono essere approvati secondo le procedure interne del fabbricante.

3. Il personale di cui al paragrafo 2 deve essere investito dell'autorità necessaria al corretto esercizio delle sue responsabilità.

4. Il personale deve ricevere una formazione iniziale e permanente, teorica e pratica, sulla nozione di assicurazione della qualità e sulle norme di buona fabbricazione.

5. Devono essere istituiti ed osservati programmi d'igiene adeguati alle attività svolte. Essi comprendono procedure concernenti lo stato di salute, l'igiene e l'abbigliamento del personale.

## *Articolo 8*

### *Locali ed apparecchiature*

1. L'ubicazione, la progettazione, la costruzione, l'adattamento e la manutenzione dei locali e delle apparecchiature di produzione devono essere conformi alle operazioni cui sono destinati.

2. La disposizione, la struttura ed il funzionamento dei locali e delle apparecchiature devono essere volti a rendere minimo il rischio di errore e a consentire pulizia e manutenzione efficaci, che evitino la contaminazione, la contaminazione crociata ed in generale qualsiasi effetto negativo per la qualità del prodotto.

3. I locali e le apparecchiature utilizzati per le fasi produttive, particolarmente importanti ai fini della qualità del prodotto, devono essere sottoposti ad una qualificazione adeguata.

## *Articolo 9*

### *Documentazione*

1. Il fabbricante deve disporre di un sistema di documentazione composto dalle specifiche, formule di fabbricazione ed istruzioni per la fabbricazione ed il confezionamento, procedimenti e resoconti delle diverse fasi di fabbricazione eseguite. I documenti devono essere chiari, esatti ed aggiornati. Devono essere disponibili documenti prestampati relativi alle fasi e condizioni generali di fabbricazione, unitamente a documenti specifici per la fabbricazione di ogni lotto. La documentazione deve consentire di ricostruire l'intero iter di fabbricazione di ogni lotto. I documenti relativi ad un lotto debbono essere conservati per almeno un anno dalla data di scadenza del lotto di cui trattasi o per almeno cinque anni dall'attestazione di cui all'articolo 22, paragrafo 2 della direttiva 75/319/CEE e in ogni caso per il periodo più lungo.

2. Se in luogo di documenti scritti sono utilizzati sistemi informatizzati, fotografici o di altro tipo, il fabbricante deve aver provveduto a far convalidare il sistema dimostrando che i dati saranno memorizzati per il periodo di archiviazione previsto. I dati memorizzati con questi sistemi devono essere immediatamente disponibili in forma leggibile. I dati memorizzati con sistemi informatizzati devono essere protetti contro un'eventuale loro perdita o danneggiamento (per esempio mediante duplicazione o trasferimento verso un altro sistema di memorizzazione).

## *Articolo 10*

### *Produzione*

Le singole fasi di produzione devono svolgersi secondo le istruzioni e procedure previste, nell'osservanza delle norme di buona fabbricazione. Devono essere disponibili le risorse necessarie per effettuare i controlli in corso di fabbricazione.

Devono essere adottate le misure tecniche e/o organizzative necessarie per evitare la contaminazione crociata e le sostituzioni.

Ogni nuova fabbricazione e ogni importante modifica di un processo di fabbricazione devono essere convalidate. Le fasi più importanti del processo di fabbricazione devono essere riconvalidate periodicamente.

## *Articolo 11*

### *Controllo della qualità*

1. Il fabbricante deve disporre di un servizio di controllo della qualità, posto sotto la responsabilità di una persona in possesso delle qualifiche necessarie e indipendente dagli altri servizi.

2. Il servizio di controllo della qualità deve disporre di uno o più laboratori di controllo dotati del personale necessario ed attrezzati adeguatamente per eseguire gli esami e i controlli necessari per le materie prime, i materiali utilizzati per il confezionamento e i prodotti intermedi e finiti. Tale compito può essere affidato a laboratori esterni, secondo l'articolo 12 della presente direttiva, e previo rilascio dell'autorizzazione di cui all'articolo 5, lettera b) della direttiva 75/319/CEE.

3. Durante il controllo finale del prodotto finito, prima che questo sia messo in vendita o distribuito, il servizio di controllo della qualità, oltre ai risultati delle analisi, deve tener conto di tutte le informazioni rilevanti come le condizioni di produzione, i risultati dei controlli in corso di fabbricazione, l'esame dei documenti di fabbricazione e la conformità del prodotto finito alle specifiche (compresa la confezione finale).

4. Campioni di ogni lotto di prodotto finito devono essere conservati per almeno un anno dopo la data di scadenza. Salvo che nello Stato membro dove ha luogo la fabbricazione sia richiesto un periodo più lungo, i campioni delle materie prime utilizzate (tranne solventi, gas e acqua) devono essere conservati per almeno due anni dalla produzione del prodotto finito. Detto periodo può essere più breve se la loro stabilità nel tempo, come indicato nelle relative specifiche, è inferiore. Tutti i campioni devono essere tenuti a disposizione delle autorità competenti.

Per determinati medicinali fabbricati singolarmente o in piccole quantità, la cui conservazione sollevi problemi specifici, d'accordo con l'autorità competente può essere previsto un diverso sistema di campionatura e di conservazione.

## *Articolo 12*

### *Appalti*

1. Tutte le fasi della fabbricazione o a questa collegate che siano date in appalto, sono oggetto di contratto scritto tra le parti.
2. Nel contratto devono essere indicate chiaramente le obbligazioni di ciascuna parte, in particolare l'osservanza delle buone prassi di fabbricazione da parte dell'appaltatore e il modo nel quale la persona qualificata incaricata del rilascio finale di ogni lotto eserciterà la propria piena responsabilità.
3. L'appaltatore non può subappaltare parte del lavoro affidatogli dal committente senza autorizzazione scritta del committente stesso.
4. Il subappaltatore deve rispettare i principi e le direttive sulle buone norme di fabbricazione e sottoporsi alle ispezioni eseguite dalle autorità competenti ai sensi dell'articolo 26 della direttiva 75/319/CEE.

## *Articolo 13*

### *Reclami e ritiro del prodotto*

Il fabbricante deve istituire ed applicare un sistema di registrazione e di esame dei reclami, nonché un sistema per ritirare immediatamente e in qualsiasi momento un medicinale immesso nel circuito di distribuzione. Tutti i reclami relativi a difetti devono essere registrati ed esaminati dal fabbricante. Egli deve informare l'autorità competente di eventuali difetti che possono portare al ritiro o ad un'anomala restrizione della distribuzione del prodotto. Per quanto possibile, devono essere indicati anche i paesi di destinazione. Ogni ritiro del prodotto deve essere effettuato in conformità dell'articolo 33 della direttiva 75/319/CEE.

## *Articolo 14*

### *Autoispezione*

L'autoispezione fa parte del sistema di assicurazione della qualità e deve essere reiterata al fine di controllare l'applicazione e il rispetto delle norme di buona fabbricazione e, se del caso, proporre le misure correttive necessarie. Devono essere conservate le relazioni delle autoispezioni e delle misure correttive successivamente adottate.

## **CAPITOLO III**

### **Disposizioni finali**

#### *Articolo 15*

Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative necessarie per conformarsi alle disposizioni della presente direttiva entro il 1 gennaio 1992. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate da un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono decise dagli Stati membri.

#### *Articolo 16*

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il 13 giugno 1991.

*Per la Commissione*

Martin BANGEMANN

*Vicepresidente*



## DIRETTIVA 91/412/CEE DELLA COMMISSIONE

### **Direttiva 91/412/CEE della Commissione del 23 luglio 1991 che stabilisce i principi e le direttive sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari**

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità economica europea,

vista la direttiva 81/851/CEE del Consiglio, del 28 settembre 1981, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari <sup>(1)</sup>, modificata da ultimo dalla direttiva 90/676/CEE <sup>(2)</sup>, in particolare l'articolo 27 *bis*,

vista la direttiva 90/677/CEE del Consiglio, del 13 dicembre 1990, che estende il campo di applicazione della direttiva 81/851/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari e che stabilisce disposizioni complementari per i medicinali veterinari ad azione immunologica <sup>(3)</sup>,

considerando che tutti i medicinali veterinari fabbricati o importati nella Comunità, compresi i medicinali destinati all'esportazione, devono essere fabbricati secondo principi e direttive sulle buone prassi di fabbricazione;

considerando che, in conformità della legislazione nazionale, gli Stati membri possono richiedere l'osservanza dei principi sulle buone prassi di fabbricazione nella produzione dei medicinali destinati alle prove cliniche;

considerando che dettagliate linee guida previste all'articolo 27 *bis* della direttiva 81/851/CEE sono state pubblicate dalla Commissione, dopo la consultazione dei servizi d'ispezione farmaceutica degli Stati membri, nella forma di una *guida alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali*;

considerando l'esigenza che tutti i fabbricanti provvedano ad un'efficace gestione della qualità delle singole fasi di fabbricazione; che ciò comporta l'attuazione di un sistema di assicurazione della qualità farmaceutica;

considerando che i funzionari che rappresentano le autorità competenti devono accertarsi che il fabbricante applichi correttamente le norme di buona fabbricazione e che i risultati di tali accertamenti devono essere comunicati su motivata richiesta alle autorità competenti di qualsiasi altro Stato membro;

considerando che i principi e le direttive sulle buone prassi di fabbricazione devono riguardare in primo luogo il personale, i locali e le apparecchiature di fabbricazione, la documentazione, il processo produttivo, il controllo di qualità, gli appalti, i reclami e i casi di ritiro del prodotto, nonché il sistema di autoispezione;

---

<sup>(1)</sup> GU n. L 317 del 6. 11. 1981, pag. 1.

<sup>(2)</sup> GU n. L 373 del 31. 12. 1990, pag. 15.

<sup>(3)</sup> GU n. L 373 del 31. 12. 1990, pag. 26.

considerando che i principi e le diretrici previsti dalla presente direttiva sono conformi al parere del comitato per l'adeguamento al progresso tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici negli scambi nel settore dei medicinali veterinari, istituito all'articolo 2 *ter* della direttiva 81/852/CEE del Consiglio, del 28 settembre 1981, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle norme e ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali veterinari<sup>(4)</sup>, modificata da ultimo dalla direttiva 87/20/CEE<sup>(5)</sup>,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

## CAPITOLO I

### Disposizioni generali

#### *Articolo 1*

La presente direttiva stabilisce i principi e le diretrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari la cui fabbricazione sia soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 24 della direttiva 81/851/CEE.

#### *Articolo 2*

Ai fini della presente direttiva valgono la definizione di medicinale stabilita all'articolo 1, punto 2 della direttiva 65/65/CEE del Consiglio<sup>(6)</sup>, e la definizione di medicinale veterinario stabilita all'articolo 1, paragrafo 2 della direttiva 81/851/CEE.

Inoltre, si intende per:

- *fabbricante*: il titolare dell'autorizzazione di cui all'articolo 24 della direttiva 81/851/CEE;
- *persona qualificata*: la persona di cui all'articolo 29 della direttiva 81/851/CEE;
- *assicurazione della qualità farmaceutica*: il complesso di tutte le misure prese allo scopo di garantire che i medicinali veterinari abbiano le qualità richieste per l'impiego cui sono destinati;
- *buone prassi di fabbricazione*: quella parte dell'assicurazione della qualità che assicura che i prodotti siano costantemente fabbricati e controllati in modo da soddisfare le norme di qualità appropriate all'uso cui sono destinati.

#### *Articolo 3*

Mediante ripetute ispezioni ai sensi dell'articolo 34 della direttiva 81/851/CEE, gli Stati membri accertano che i fabbricanti rispettino i principi e le diretrici sulle buone prassi di fabbricazione stabiliti dalla presente direttiva.

---

<sup>(4)</sup> GU n. L 317 del 6. 11. 1981, pag. 16.

<sup>(5)</sup> GU n. L 15 del 17. 1. 1987, pag. 34.

<sup>(6)</sup> GU n. L 22 del 9. 2. 1965, pag. 369/65.

Ai fini dell'interpretazione dei principi e delle diretrici sulle buone prassi di fabbricazione, i fabbricanti e gli agenti delle autorità competenti fanno riferimento alle linee guida dettagliate di cui all'articolo 27 *bis* della direttiva 81/851/CEE. Tali linee guida sono pubblicate dalla Commissione nella *guida alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali* e nei suoi allegati (Ufficio delle pubblicazioni delle Comunità europee. *Norme che disciplinano i medicinali nella Comunità europea*, volume IV).

#### *Articolo 4*

Il fabbricante provvede a che tutte le fasi di produzione siano svolte secondo le buone prassi di fabbricazione e secondo l'autorizzazione di produzione.

L'importatore si accerta che i medicinali veterinari importati da paesi terzi siano stati fabbricati da produttori debitamente autorizzati e soggetti a norme di buona prassi di fabbricazione perlomeno equivalenti a quelle stabilite dalla Comunità.

#### *Articolo 5*

Il fabbricante provvede affinché tutte le operazioni di fabbricazione dei medicinali soggetti ad autorizzazione d'immissione sul mercato siano svolte secondo i dati indicati nella domanda di autorizzazione d'immissione sul mercato approvata dalle autorità competenti.

Il fabbricante riesamina regolarmente i metodi di fabbricazione alla luce del progresso scientifico e tecnico. Qualora risulti necessario apportare una modifica al fascicolo di autorizzazione all'immissione sul mercato, egli presenta la proposta di modifica alle autorità competenti.

## CAPITOLO II

### Principi e diretrici sulle buone prassi di fabbricazione

#### *Articolo 6*

##### *Gestione della qualità*

Il fabbricante istituisce ed applica un efficace sistema di assicurazione della qualità farmaceutica, il quale implica l'attiva partecipazione della direzione e di tutto il personale dei diversi servizi interessati.

#### *Articolo 7*

##### *Personale*

1. Presso ogni stabilimento il fabbricante deve disporre di personale competente, adeguatamente qualificato e in numero sufficiente a perseguire la finalità dell'assicurazione della qualità farmaceutica.

2. I compiti del personale direttivo e di controllo, inclusa la persona qualificata, responsabile dell'attuazione e dell'applicazione della buona prassi di fabbricazione sono specificati nella descrizione delle mansioni. I relativi rapporti gerarchici devono essere definiti nell'organigramma. Questo e le descrizioni delle mansioni devono essere approvati secondo le procedure interne del fabbricante.

3. Il personale di cui al paragrafo 2 dev'essere investito dell'autorità necessaria al corretto esercizio delle sue responsabilità.

4. Il personale deve ricevere una formazione iniziale e permanente, teorica e pratica, sulla nozione di assicurazione della qualità e sulle buone prassi di fabbricazione.

5. Devono essere istituiti ed osservati programmi d'igiene adeguati alle attività svolte. Tali programmi devono comprendere procedure concernenti lo stato di salute, l'igiene e l'abbigliamento del personale.

## *Articolo 8*

### *Locali ed apparecchiature*

1. L'ubicazione, progettazione, costruzione, adattamento e manutenzione dei locali e delle apparecchiature di produzione devono essere conformi alle operazioni cui sono destinati.

2. La disposizione, la struttura ed il funzionamento dei locali e delle apparecchiature devono essere volti a minimizzare il rischio di errori e a consentire operazioni di pulizia e di manutenzione efficaci, che evitino la contaminazione, la contaminazione crociata ed in generale altri effetti negativi per la qualità del prodotto.

3. I locali e le apparecchiature utilizzati per le fasi di produzione, particolarmente importanti ai fini della qualità del prodotto, devono essere sottoposti a qualificazione adeguata.

## *Articolo 9*

### *Documentazione*

1. Ogni fabbricante deve disporre di un sistema di documentazione composto dalle specifiche, formule di fabbricazione e istruzioni per la fabbricazione e il confezionamento, procedimenti e resoconti delle diverse fasi di fabbricazione eseguite. I documenti devono essere chiari, esatti ed aggiornati. Devono essere disponibili documenti prestampati relativi alle fasi e condizioni generali di fabbricazione, unitamente a documenti specifici per la fabbricazione di ogni lotto. La documentazione deve consentire di ripercorrere l'intero iter della fabbricazione di ogni lotto. La documentazione riguardante un determinato lotto deve essere conservata per almeno un anno dalla data di scadenza del lotto in questione e per almeno cinque anni dall'attestazione di cui all'articolo 30, paragrafo 2 della direttiva 81/851/CEE.

2. Se in luogo di documenti scritti sono utilizzati sistemi informatizzati, fotografici o di altro tipo, il fabbricante deve aver provveduto a far convalidare il sistema dimostrando che i dati saranno memorizzati per il periodo di archiviazione previsto. I dati memorizzati con questi sistemi devono essere immediatamente disponibili in forma leggibile. I dati memorizzati con sistemi elettronici devono essere protetti contro un'eventuale loro perdita o danneggiamento (per esempio mediante duplicazione o back-up verso un altro sistema di memorizzazione).

## *Articolo 10*

### *Produzione*

Le singole fasi di produzione devono essere svolte secondo le istruzioni e procedure previste, nell'osservanza delle buone prassi di fabbricazione. Devono essere disponibili le risorse necessarie per effettuare i controlli in corso di fabbricazione.

Devono essere adottate le misure tecniche e/o organizzative necessarie per evitare la contaminazione crociata e le sostituzioni.

Ogni nuova fabbricazione e ogni importante modifica di un processo di fabbricazione devono essere convalidate. Le fasi più importanti del processo di fabbricazione devono essere riconvalidate periodicamente.

## *Articolo 11*

### *Controllo di qualità*

1. Ogni fabbricante deve disporre di un servizio di controllo di qualità, posto sotto la responsabilità di una persona in possesso delle qualifiche necessarie e indipendente dagli altri servizi.

2. Il servizio di controllo di qualità deve disporre di uno o più laboratori di controllo dotati del personale necessario e attrezzati adeguatamente per eseguire gli esami e i controlli necessari per le materie prime, i materiali utilizzati per il confezionamento e i prodotti intermedi e finiti. Tale compito può essere affidato a laboratori esterni, secondo il disposto dell'articolo 12 della presente direttiva e previo rilascio dell'autorizzazione di cui all'articolo 10, paragrafo 2 della direttiva 81/851/CEE.

3. Durante il controllo finale del prodotto finito, prima che questo sia messo in vendita o distribuito, il servizio di controllo di qualità, oltre che dei risultati delle analisi, deve tener conto di tutte le informazioni rilevanti quali le condizioni di produzione, i risultati dei controlli in corso di fabbricazione, l'esame dei documenti di fabbricazione e la conformità del prodotto finito alle specifiche (compresa la confezione finale).

4. Campioni di ogni lotto di prodotto finito devono essere conservati per almeno un anno a decorrere dalla data di scadenza. Salvo che nello Stato membro dove ha luogo la fabbricazione sia richiesto un periodo più lungo, i campioni delle materie prime utilizzate (tranne solventi, gas e acqua) devono essere conservati per almeno due anni a decorrere dalla produzione del prodotto finito. Tale periodo può essere abbreviato se la loro stabilità nel tempo, secondo quanto indicato nelle relative specifiche, è inferiore. Tutti i campioni devono essere tenuti a disposizione delle autorità competenti.

Per determinati medicinali fabbricati singolarmente o in piccole quantità, o la cui conservazione sollevi problemi specifici, d'accordo con l'autorità competente può essere previsto un sistema di campionatura e di conservazione diverso.

### *Articolo 12*

#### *Appalti*

1. Tutte le fasi di fabbricazione o a questa collegate che siano date in appalto devono formare oggetto di un contratto scritto tra le parti.
2. Nel contratto devono essere indicate chiaramente le obbligazioni di ciascuna parte, in particolare il rispetto delle buone prassi di fabbricazione da parte dell'appaltatore e il modo nel quale la persona qualificata del rilascio finale di ogni lotto assolve alle proprie responsabilità.
3. L'appaltatore non può subappaltare parte del lavoro che gli è stato affidato dal committente senza l'autorizzazione scritta del committente stesso.
4. L'appaltatore deve rispettare i principi e le direttive sulle buone prassi di fabbricazione e sottoporsi alle ispezioni eseguite dalle autorità competenti e previste dall'articolo 34 della direttiva 81/851/CEE.

### *Articolo 13*

#### *Reclami e ritiro del prodotto*

Il fabbricante deve istituire ed applicare un sistema di registrazione e di esame dei reclami, nonché un sistema per ritirare immediatamente e in qualsiasi momento un medicinale immesso nel circuito di distribuzione.

Tutti i reclami relativi a difetti di qualità devono essere registrati ed esaminati dal fabbricante. Egli deve informare l'autorità competente di eventuali difetti di qualità che possono portare al ritiro o ad un'anomala restrizione della distribuzione del prodotto. Per quanto possibile, devono essere indicati anche i paesi di destinazione. Ogni ritiro del prodotto deve essere effettuato secondo il disposto dell'articolo 42 della direttiva 81/851/CEE.

### *Articolo 14*

#### *Autoispezione*

L'autoispezione fa parte del sistema di assicurazione della qualità e deve essere reiterata al fine di controllare l'applicazione e il rispetto delle buone prassi di fabbricazione e, se del caso, proporre le misure correttive necessarie. Devono essere conservate le relazioni delle autoispezioni e delle misure correttive successivamente adottate.

## CAPITOLO III

### Disposizioni finali

#### *Articolo 15*

Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative necessarie per conformarsi alle disposizioni della presente direttiva entro il 23 luglio 1993. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate da un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono decise dagli Stati membri.

#### *Articolo 16*

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il 23 luglio 1991.

*Per la Commissione*

Martin BANGEMANN

*Vicepresidente*



**GUIDA ALLE NORME DI BUONA  
FABBRICAZIONE DEI MEDICINALI**



## **REQUISITI FONDAMENTALI**



# CAPITOLO 1 GESTIONE AZIENDALE DELLA QUALITÀ

## Principio generale

Il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione deve fabbricare medicinali in modo da garantire che essi siano idonei all'uso cui sono destinati, risultino conformi alle prescrizioni dell'autorizzazione alla commercializzazione e non espongano i pazienti ai rischi derivanti da una sicurezza, qualità od efficacia inadeguate. La responsabilità di conseguire questo obiettivo di qualità spetta all'alta dirigenza e richiede la partecipazione e l'impegno del personale di diversi reparti a tutti i livelli sia nell'azienda che presso i fornitori ed i distributori. Per poter contare sul conseguimento degli obiettivi prefissati in termini di qualità bisogna disporre di un sistema di assicurazione della qualità minuziosamente progettato e correttamente realizzato che tenga conto delle norme di buona fabbricazione e di conseguenza del controllo della qualità; tale sistema dovrà essere esaurientemente documentato e controllato in rapporto alla sua operatività. Ogni parte del sistema di assicurazione della qualità dovrà disporre di risorse adeguate in termini di personale competente, di un numero sufficiente di locali adatti, di attrezzature e di infrastrutture. Al titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione ed alle persone qualificate competono alcune responsabilità aggiuntive di natura giuridica.

- 1.1 I concetti fondamentali della assicurazione della qualità, delle norme di buona fabbricazione e del controllo della qualità sono correlati. Essi vengono descritti in questa sede allo scopo di porne in risalto la relazione e la fondamentale importanza ai fini della produzione e del controllo dei medicinali.

## Assicurazione della qualità

- 1.2 La assicurazione della qualità costituisce un concetto di ampia portata che investe tutti gli aspetti che singolarmente o collettivamente influenzano la qualità di un prodotto; essa rappresenta il complesso delle misure prese allo scopo di garantire che i medicamenti abbiano la qualità richiesta per l'impiego cui sono destinati. Nell'ambito della garanzia della qualità rientrano quindi le norme di buona fabbricazione ed altri fattori che esulano dallo scopo della presente guida.

Per risultare adeguato alla fabbricazione di medicinali il sistema di assicurazione della qualità dovrà assicurare che:

- i) i medicinali vengano progettati e sviluppati secondo modalità che tengano conto delle norme di buona fabbricazione e delle buone pratiche di laboratorio;
- ii) le operazioni di produzione e controllo siano chiaramente specificate e vengano adottate le norme di buona fabbricazione;
- iii) siano chiaramente specificate le responsabilità della dirigenza;
- iv) si prendano accordi relativi alla fabbricazione, alla fornitura ed all'impiego delle materie prime e dei materiali di confezionamento più appropriati;
- v) vengano eseguiti tutti i necessari controlli sui prodotti semilavorati, i controlli durante il processo produttivo e le convalide;

- vi) il prodotto finito sia lavorato e controllato correttamente, conformemente alle procedure definite;
- vii) i medicinali non vengano venduti o forniti a terzi prima che una persona qualificata abbia certificato che ogni lotto di produzione è stato prodotto e controllato conformemente a quanto prescritto dall'autorizzazione all'immissione in commercio e da qualunque altro regolamento attinente alla produzione, al controllo e all'approvazione dei medicinali;
- viii) esistano disposizioni atte a garantire (nei limiti del possibile) che i medicinali siano immagazzinati, distribuiti e successivamente maneggiati in modo da mantenerne inalterata la qualità per tutto il loro periodo di validità;
- ix) esista una procedura d'ispezione interna e/o verifica della qualità che consenta di valutare regolarmente l'efficacia e l'applicabilità del sistema di assicurazione della qualità.

## Le norme di buona fabbricazione (GMP) applicate ai medicinali

1.3 Le norme di buona fabbricazione o GMP (Good Manufacturing Practice) costituiscono quella parte della assicurazione della qualità la quale assicura che i prodotti siano costantemente fabbricati e controllati in modo da soddisfare gli standard di qualità appropriati all'uso cui sono destinati e le prescrizioni dell'autorizzazione alla commercializzazione.

Le norme di buona fabbricazione riguardano tanto la produzione quanto il controllo della qualità. I requisiti fondamentali della GMP sono:

- i) tutti i processi di fabbricazione devono essere chiaramente definiti e sistematicamente riesaminati alla luce dell'esperienza e si deve poter dimostrare che i medicinali fabbricati presentino costantemente la qualità richiesta e risultino conformi alle specifiche ad essi applicabili;
- ii) le fasi critiche dei processi di fabbricazione e le modifiche significative a detto processo devono essere convalidate;
- iii) si deve disporre di tutte le infrastrutture necessarie all'applicazione della GMP tra cui:
  - a) personale con qualifiche e addestramento adeguati,
  - b) locali e spazio adeguati,
  - c) servizi ed attrezzi adeguati,
  - d) materiali, contenitori ed etichette corretti,
  - e) procedure ed istruzioni approvate,
  - f) idonee infrastrutture per l'immagazzinamento ed il trasporto,
- iv) le istruzioni e le procedure siano scritte in forma esplicativa con un linguaggio chiaro e privo di ambiguità specificamente applicabile alle infrastrutture esistenti;
- v) gli operatori siano addestrati ad eseguire in modo corretto le procedure;

- vi) nel corso della fabbricazione si redigano a mano e/o mediante appositi strumenti, documenti da cui risulti che tutte le fasi richieste dalle procedure e dalle istruzioni definite si sono effettivamente svolte e che il prodotto soddisfa le aspettative in termini tanto di quantità che di qualità; eventuali deviazioni significative andranno registrate integralmente ed esaminate;
- vii) i documenti di fabbricazione, distribuzione compresa, che consentono di tracciare la cronistoria completa di un dato lotto siano archiviati in forma comprensibile e accessibile;
- viii) la distribuzione (all'ingrosso) dei prodotti minimizzi i rischi che potrebbero comprometterne la qualità;
- ix) esista un sistema che consenta di ritirare qualunque lotto di prodotto dalla distribuzione o dalla vendita;
- x) si riesaminino i reclami relativi ai prodotti commercializzati, si ricerchino le cause dei difetti di qualità e si prendano misure adeguate riguardanti i prodotti difettosi nonché azioni correttive per evitare il ripetersi di tali inconvenienti.

## Controllo di qualità

1.4 Il controllo di qualità è quella parte delle norme di buona fabbricazione che concerne il campionamento, la definizione delle specifiche e l'esecuzione delle prove nonché le procedure di organizzazione, documentazione ed approvazione atte a garantire che si effettuino realmente le prove necessarie e che un materiale non sia approvato per l'impiego né un prodotto per la vendita o la fornitura sino a che la loro qualità non sia stata giudicata soddisfacente.

Il controllo della qualità presuppone che:

- i) si disponga di infrastrutture adeguate, di personale addestrato e di procedure approvate per campionare, ispezionare e sottoporre a prove le materie prime e i materiali di confezionamento come pure i prodotti semilavorati sfusi e finiti; lo stesso dicasi, all'occorrenza, per il controllo delle condizioni ambientali secondo le prescrizioni delle GMP;
- ii) il personale prelievi con metodi approvati dal controllo di qualità campioni di materie prime, di materiali di confezionamento e di prodotti semilavorati, sfusi e finiti;
- iii) i metodi di prova siano convalidati;
- iv) si provveda a redigere, manualmente e/o con appositi strumenti, documenti che possano dimostrare che tutti i campionamenti, le ispezioni e le procedure di controllo prescritte sono stati effettivamente svolti. Qualunque deviazione va registrata integralmente ed esaminata;
- v) il prodotto finito contenga principi attivi conformi alla composizione qualitativa e quantitativa riportata nell'autorizzazione alla commercializzazione, sia della purezza prescritta e sia contenuto nel recipiente apposito e correttamente etichettato;

- vi) si redigano verbali che documentino le risultanze delle ispezioni e la rispondenza formale con le specifiche dei risultati delle prove effettuate sui materiali e sui prodotti semilavorati, sfusi e finiti. La verifica del prodotto comprende un riesame ed una valutazione della relativa documentazione di produzione nonché delle deviazioni dalle procedure specificate;
- vii) nessun lotto di prodotto sia approvato per la vendita o la fornitura prima che una persona qualificata lo abbia certificato conforme a quanto prescritto dall'autorizzazione all'immissione in commercio;
- viii) venga conservato un numero di campioni di riferimento delle materie prime e dei prodotti sufficienti a consentire di esaminare il prodotto in un momento successivo qualora ciò si riveli necessario; il prodotto andrà conservato nella sua confezione finale a meno che questa non abbia dimensioni eccezionali.

## CAPITOLO 2 PERSONALE

### Principio generale

La costituzione ed il mantenimento di un soddisfacente sistema di assicurazione della qualità, al pari della corretta fabbricazione di medicinali, dipende dalle persone; per questo motivo è necessario poter disporre di personale qualificato sufficiente a svolgere tutti i compiti che ricadono sotto la responsabilità del fabbricante. Le responsabilità individuali dovrebbero essere chiaramente portate a conoscenza delle singole persone e definite per iscritto; tutto il personale dovrebbe essere a conoscenza dei principi delle GMP che lo riguardano e ricevere un addestramento tanto iniziale quanto continuo commisurato alle sue esigenze e comprensivo delle istruzioni sugli aspetti igienici.

### Aspetti generali

- 2.1 Il fabbricante dovrà impiegare un numero adeguato di persone dotate delle qualifiche e dell'esperienza pratica occorrenti. L'ampiezza delle responsabilità attribuite a ciascun individuo non dovrà essere tale da comportare rischi per la qualità.
- 2.2 Il fabbricante dovrà avere un organigramma. Le persone in posizioni di responsabilità dovranno avere incarichi specifici, definiti per iscritto con la descrizione delle relative mansioni, ed un'autorità adeguata per poterli svolgere. Esse potranno delegare i propri compiti a persone che dispongano di qualifiche soddisfacenti; non dovranno esserci lacune o sovrapposizioni inesplicate nelle responsabilità del personale interessato all'applicazione delle GMP.

### Personale direttivo

- 2.3 Il personale direttivo comprende il capo servizio della produzione, il capo servizio del controllo della qualità e, qualora la responsabilità per i compiti di cui all'articolo 22 della direttiva 75/319/CEE non competa ad almeno una delle persone precedentemente nominate, la o le persone qualificate designate a tale scopo. Di norma il personale direttivo dovrebbe svolgere i propri compiti a tempo pieno; il capo servizio della produzione e quello del controllo della qualità dovranno essere indipendenti l'uno dall'altro. Nelle aziende di maggiori dimensioni può rivelarsi necessario delegare alcune delle funzioni di cui ai punti 2.5, 2.6, e 2.7.

2.4 I compiti delle persone qualificate sono descritti esaurientemente all'articolo 22 della direttiva 75/319/CEE e possono riassumersi nel modo seguente:

- a) per i medicinali fabbricati nella Comunità europea una persona qualificata deve garantire che ogni lotto sia stato prodotto e sottoposto alle prove/controllato conformemente alle direttive ad esso applicabili ed all'autorizzazione all'immissione in commercio (\*);
- b) per i medicinali fabbricati al di fuori della Comunità europea una persona qualificata deve garantire che ogni lotto importato sia stato sottoposto nel paese di importazione alle prove di cui al paragrafo 1, lettera b) dell'articolo 22;
- c) durante lo svolgimento delle operazioni e prima che il prodotto venga comunque approvato una persona qualificata deve certificare in un registro od in un documento equivalente che ogni lotto di produzione ottempera a quanto disposto dall'articolo 22.

I responsabili di questi compiti devono soddisfare i requisiti in materia di qualifiche stabiliti dall'articolo 23 della stessa direttiva, ed essere con continuità ed in permanenza a disposizione del titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione per svolgere quanto di loro competenza. Tali compiti possono venir delegati ma unicamente ad altre persone qualificate.

2.5 Al capo servizio del reparto produzione competono in genere le seguenti responsabilità:

- i) garantire che i medicinali vengano prodotti e immagazzinati conformemente a quanto stabilito dalla documentazione del caso così da ottenere la qualità richiesta;
- ii) approvare le istruzioni riguardanti le operazioni produttive e garantirne il rigoroso rispetto;
- iii) garantire che i dati registrati relativi alla produzione siano valutati e firmati da una persona autorizzata prima di essere inviati al reparto controllo della qualità;
- iv) verificare lo stato di efficienza del proprio reparto, dei locali e delle attrezzature e curarne la manutenzione;
- v) garantire che vengano effettuate le convalide del caso;
- vi) garantire che l'addestramento, tanto iniziale quanto continuo, del personale del reparto venga effettuato e adattato alle esigenze.

2.6 Al capo servizio del reparto controllo della qualità competono in genere le seguenti responsabilità:

- i) approvare o rifiutare, a seconda di ciò che gli sembri opportuno, le materie prime, i materiali da confezionamento ed i prodotti semilavorati, sfusi e finiti;
- ii) valutare i dati registrati per i vari lotti di prodotto;
- iii) garantire che vengano effettuate tutte le prove necessarie;
- iv) approvare le specifiche, le istruzioni per il campionamento, i metodi di prova e le altre procedure di controllo della qualità;
- v) approvare gli analisti esterni alla ditta e controllarne il lavoro;

---

(\*) Conformemente alla direttiva 75/319/CEE ed alla sentenza emessa dalla Corte di giustizia delle Comunità europee nella causa 247/81 i medicinali che siano stati adeguatamente controllati nella CEE da una persona qualificata non devono essere nuovamente controllati o verificati da un altro Stato membro della Comunità.

- vi) verificare lo stato di efficienza del proprio reparto, dei locali e delle apparecchiature e curarne la manutenzione;
- vii) garantire che vengano effettuate le convalide del caso;
- viii) garantire che l'addestramento, tanto iniziale quanto continuo, del personale del reparto venga effettuato ed adattato alle esigenze.

Gli altri compiti del servizio controllo di qualità sono riepilogati nel capitolo 6.

- 2.7 Di norma i dirigenti della produzione e del controllo di qualità condividono la responsabilità di alcuni compiti relativi alla qualità o li svolgono congiuntamente. Fra tali compiti potranno rientrare, a seconda della normativa nazionale:
- l'autorizzazione di procedure scritte e di altri documenti nonché le loro modifiche;
  - la verifica ed il controllo dell'ambiente di fabbricazione;
  - l'igiene degli impianti;
  - la convalida dei processi;
  - l'addestramento;
  - l'approvazione ed il controllo dei fornitori di materiali;
  - l'approvazione ed il controllo degli appaltatori;
  - la designazione ed il controllo delle condizioni di immagazzinamento per materiali e prodotti;
  - la conservazione dei documenti di registrazione;
  - il monitoraggio della conformità alle norme di buona fabbricazione;
  - le operazioni d'ispezione, indagine e campionamento volta a tener sotto controllo i fattori che possono influenzare la qualità del prodotto.

## Addestramento

- 2.8 Il fabbricante dovrà provvedere all'addestramento di tutto il personale i cui incarichi comportino l'ingresso nelle zone di produzione o nei laboratori di controllo (personale tecnico, di manutenzione e di pulizia) nonché quella parte del personale le cui attività sono in grado di influire sulla qualità del prodotto.
- 2.9 Oltre alla formazione di base riguardante la teoria e la pratica delle GMP il personale di nuova assunzione dovrà ricevere un adeguato addestramento ai compiti ad esso assegnati. Occorre anche prevedere un addestramento continuo, la cui efficacia pratica andrà valutata periodicamente. Dovranno essere previsti programmi di addestramento approvati a seconda dei casi dal capo della produzione o da quello del controllo della qualità. I risultati dell'addestramento andranno registrati.

- 2.10 Al personale che lavori nelle aree in cui vi sia rischio di contaminazione (ad es.: aree controllate o aree in cui vengono manipolate sostanze molto attive, tossiche, infettive o sensibilizzanti) andrà impartito un addestramento specifico.
- 2.11 I visitatori ed il personale non qualificato non dovranno, in linea di massima, essere ammessi nelle zone di produzione e di controllo della qualità. Qualora sia inevitabile farli accedere a tali zone essi dovranno essere informati in anticipo, in particolare per quanto riguarda l'igiene personale e gli indumenti protettivi prescritti. Le persone in questione andranno attentamente sorvegliate.
- 2.12 Il concetto di assicurazione della qualità e tutte le misure in grado di migliorarne la comprensione e l'attuazione vanno discusse esaurientemente nel corso delle sedute di addestramento.

## Igiene del personale

- 2.13 All'interno della fabbrica si dovranno definire ed adattare alle diverse esigenze riscontrate programmi particolareggiati in materia di igiene. Essi dovranno comprendere le procedure riguardanti la salute, le norme di igiene e gli indumenti del personale. Tali procedure andranno comprese e rigorosamente seguite da ogni persona i cui compiti comportino l'accesso nella zona di produzione ed in quelle di controllo. I programmi in materia d'igiene andranno promossi dalla dirigenza ed ampiamente discussi nel corso delle sedute di addestramento.
- 2.14 Nei limiti del possibile si dovrà provvedere a garantire che alla fabbricazione di prodotti farmaceutici non prenda parte nessuna persona colpita da malattia infettiva o con ferite aperte sulla superficie esposta del corpo.
- 2.15 All'atto dell'assunzione ogni nuovo dipendente andrà sottoposto ad esame medico. Spetta al fabbricante la responsabilità di redigere istruzioni tali da garantire che vengano portate a sua conoscenza condizioni di salute potenzialmente importanti. Dopo il primo esame medico se ne dovranno effettuare altri quando ciò sia necessario per il lavoro e la salute personale.
- 2.16 Chiunque entri nelle aree di fabbricazione dovrà indossare indumenti protettivi adeguati alle operazioni che deve svolgere.
- 2.17 Nelle zone di fabbricazione e immagazzinamento sarà proibito mangiare, bere, masticare gomma o fumare, ovvero depositare alimenti, bevande, articoli per fumatori o medicamenti personali. In generale andrà proibita qualunque prassi non igienica nelle zone di fabbricazione e in qualunque altra zona in cui possa avere conseguenze negative per il prodotto.
- 2.18 Le mani dell'operatore non dovranno entrare in contatto diretto con il prodotto esposto ovvero con qualsiasi parte dell'attrezzatura che venga in contatto con i prodotti.
- 2.19 Al personale andranno insegnate le modalità d'impiego dei dispositivi per il lavaggio delle mani.
- 2.20 Qualunque requisito specifico per la fabbricazione di particolari prodotti (ad es. preparati sterili) rientra nell'ambito del capitolo "Indicazioni supplementari".

## CAPITOLO 3 LOCALI ED APPARECCHIATURE

### Principio generale

Locali ed attrezzature devono essere ubicati, progettati, costruiti, adattati e sottoposti a regolare manutenzione in modo da risultare idonei alle operazioni da svolgere. Nel progettarli e disporli si deve mirare a minimizzare il rischio di errori ed a consentire efficaci interventi di pulizia e manutenzione così da evitare la contaminazione crociata, l'accumulo di polvere o di sporcizia ed in genere qualunque effetto negativo sulla qualità dei prodotti.

### Locali

#### *Aspetti generali*

- 3.1 I locali saranno ubicati in un ambiente il quale, considerato unitamente alle misure volte a proteggere la fabbricazione, presenti un rischio minimo di provocare la contaminazione dei materiali o dei prodotti.
- 3.2 I locali andranno sottoposti ad un'accurata manutenzione, assicurando nel contempo che le operazioni di riparazione e della stessa manutenzione non comportino nessun rischio per la qualità dei prodotti. I locali andranno puliti e all'occorrenza disinfezati conformemente a dettagliate procedure scritte.
- 3.3 Le condizioni d'illuminazione, temperatura, umidità e ventilazione dovranno risultare adeguate e tali da non avere ripercussioni negative, dirette od indirette, sui medicinali durante le fasi della fabbricazione e l'immagazzinamento oppure sul corretto funzionamento delle attrezzature.
- 3.4 I locali andranno progettati e attrezzati in modo da offrire la massima protezione contro l'ingresso di insetti o di altri animali.
- 3.5 Si dovranno prendere provvedimenti per impedire l'accesso di persone non autorizzate. Le zone adibite alla produzione, all'immagazzinamento ed al controllo della qualità non dovranno servire da zone di passaggio per il personale che non vi lavori.

#### *Area di produzione*

- 3.6. Al fine di minimizzare la possibilità che si verifichino situazioni a rischio da un punto di vista medico dovute a contaminazione crociata, si dovranno prevedere infrastrutture apposite ed autosufficienti per la produzione di medicinali particolari quali sostanze ad alto potere sensibilizzante (ad es.: penicilline) o preparazioni biologiche (ad es.: quelle preparate con microrganismi vivi). Tali infrastrutture non andranno utilizzate per la produzione di alcuni altri prodotti appartenenti alle categorie degli antibiotici, degli ormoni, dei citotossici, dei medicamenti ad elevata attività e dei prodotti non medicinali; per questi prodotti si può accettare in casi eccezionali il principio di campagne di produzione nelle stesse infrastrutture purché si prendano precauzioni specifiche e vengano eseguite le necessarie convalide. Nei locali utilizzati per la fabbricazione di prodotti medicinali non dovrà essere consentita la fabbricazione di sostanze tossiche quali antiparassitari ed erbicidi.

- 3.7 I locali dovranno, di preferenza, essere disposti così da consentire che la produzione abbia luogo in aree collegate tra loro secondo un ordine logico corrispondente alla sequenza delle operazioni da svolgere ed ai livelli di igiene prescritti.
- 3.8 Gli spazi adibiti alla lavorazione ed all'immagazzinamento durante la produzione dovranno essere tali da consentire la disposizione ordinata e logica di attrezzi e materiali così da minimizzare il rischio di confusione tra medicinali diversi o tra i loro componenti, escludere la contaminazione crociata e ridurre al minimo il rischio che uno degli stadi del processo di fabbricazione o di controllo venga omesso o mal eseguito.
- 3.9 Nei luoghi in cui le materie prime e i materiali di confezionamento primario ovvero i prodotti semilavorati o sfusi siano esposti all'ambiente le superfici interne (pareti, pavimenti e soffitti) dovranno risultare lisce, esenti da crepe e giunture sconnesse e tali da non produrre polvere e da poter essere pulite ed all'occorrenza disinfectate in modo agevole ed efficace.
- 3.10 Le tubazioni, gli impianti di illuminazione, i punti di ventilazione e gli altri servizi dovranno essere progettati e disposti in modo da evitare che vengano a crearsi recessi difficili da pulire. Per quanto possibile dovrebbero risultare accessibili, per la manutenzione, dall'esterno delle aree adibite alla fabbricazione.
- 3.11 Le tubazioni di scarico dovranno essere di dimensioni adeguate e disporre di pozzetti sifonati. Ove possibile andranno evitate le canalette aperte; qualora la loro presenza si riveli necessaria dovranno essere poco profonde per facilitarne la pulizia e la disinfezione.
- 3.12 Le aree adibite alla produzione dovranno essere ventilate in modo efficace, disporre di apparecchiature per il controllo del condizionamento dell'aria (comprendenti il controllo della temperatura, ed all'occorrenza dell'umidità, e la filtrazione) adeguate tanto ai prodotti ivi trattati e alle relative operazioni quanto all'ambiente esterno.
- 3.13 La pesata delle materie prime dovrà, di norma, aver luogo in un locale di pesatura separato appositamente progettato.
- 3.14 Nei casi in cui si produca polvere (ad es. durante le operazioni di campionamento, pesatura, miscelatura e lavorazione nonché durante l'imballaggio di prodotti secchi) si dovranno prendere disposizioni specifiche per impedire la contaminazione crociata ed agevolare la pulizia.
- 3.15 I locali per l'imballaggio dei medicinali dovranno essere specificamente progettati e disposti così da evitare confusioni e/o la contaminazione crociata.
- 3.16 Le aree adibite alla produzione dovranno essere ben illuminate, particolarmente laddove si svolgono controlli visivi sulla linea di produzione.
- 3.17 I controlli nel corso del processo potranno aver luogo nell'area adibita alla produzione purché essi non comportino nessun rischio per la produzione stessa.

### *Aree di immagazzinamento*

- 3.18 Le aree di immagazzinamento dovranno avere una capacità sufficiente a consentire di depositarvi in modo ordinato le varie categorie di materiali e di prodotti: materie prime e materiali di confezionamento, prodotti semilavorati, sfusi e finiti, nonché prodotti in quarantena, approvati, respinti, restituiti o richiamati.

- 3.19 Le aree di immagazzinamento andranno progettate o adattate così da garantire buone condizioni di conservazione; dovranno in particolare risultare pulite e asciutte e venir altresì mantenute entro limiti accettabili di temperatura. Laddove occorra rispettare condizioni particolari per l'immagazzinamento (ad es.: di temperatura e di umidità) tali condizioni andranno ottenute, verificate e controllate.
- 3.20 I materiali ed i prodotti andranno protetti dalle intemperie con l'impiego di aree per il loro ricevimento e distribuzione. Le zone adibite al ricevimento andranno progettate ed attrezzate così da consentire all'occorrenza di procedere alla pulizia dei contenitori dei materiali in arrivo prima del loro immagazzinamento.
- 3.21 Qualora per la quarantena siano previste zone separate dette zone devono essere chiaramente indicate ed accessibili soltanto al personale autorizzato. Qualunque sistema che sostituisca la quarantena fisica dovrà offrire un grado equivalente di sicurezza.
- 3.22 Dovrà di norma essere prevista un'area separata, adibita al campionamento delle materie prime. Qualora il campionamento abbia luogo nella zona adibita all'immagazzinamento dei prodotti esso dovrà essere effettuato in modo tale da escludere la contaminazione, anche crociata.
- 3.23 Andranno previste aree isolate per il deposito di materiali o prodotti respinti, richiamati o restituiti.
- 3.24 Le sostanze e i prodotti caratterizzati da un'elevata attività andranno immagazzinati in aree sicure.
- 3.25 Ai materiali di confezionamento stampati viene attribuita un'importanza critica ai fini della conformità del medicinale e particolare attenzione andrà quindi dedicata all'immagazzinamento di tali materiali in condizioni di sicurezza.

#### *Aree adibite al controllo di qualità*

- 3.26 Di norma i laboratori utilizzati per il controllo di qualità dovranno essere separati dalle zone adibite alla produzione. Ciò riveste una particolare importanza nel caso di laboratori che servano a controllare sostanze biologiche e microbiologiche nonché radioisotopi; tali laboratori dovranno essere anche separati l'uno dall'altro.
- 3.27 I laboratori di controllo andranno progettati in modo da essere idonei alle operazioni che in essi verranno effettuate. Lo spazio dovrà risultare sufficiente ad evitare confusioni e ad eliminare il rischio di contaminazione crociata; dovranno essere disponibili spazi adeguati per conservare i campioni ed i relativi documenti.
- 3.28 Potrà risultare necessario prevedere locali separati per proteggere strumenti sensibili da vibrazioni, interferenze elettriche, umidità, ecc.
- 3.29 Per i laboratori in cui si manipolino sostanze particolari quali campioni biologici o radioattivi varranno prescrizioni speciali.

#### *Aree per attività sussidiarie*

- 3.30 I locali adibiti alla ricreazione ed alla refezione dovranno essere separati dalle altre aree.

- 3.31 I locali utilizzati per gli spogliatoi, per lavarsi e per i servizi igienici dovranno essere di agevole accesso ed adeguati al numero di utenti. I servizi igienici non dovranno comunicare direttamente con aree adibite alla produzione od all'immagazzinamento dei prodotti.
- 3.32 Nella misura del possibile le officine per la manutenzione dovranno essere separate dalle aree adibite alla produzione. Ogniqualvolta in un'area adibita alla produzione siano depositati utensili e parti di ricambio questi andranno conservati in locali o scomparti ad essi riservati.
- 3.33 Gli alloggiamenti degli animali dovranno risultare ben isolati dalle altre zone e disporre d'ingressi separati per l'accesso agli animali nonché di apparecchiature per il trattamento dell'aria.

## Apparecchiature

- 3.34 Le apparecchiature produttive andranno progettate, disposte e sottoposte a manutenzione in modo tale da risultare idonee allo scopo cui sono destinate.
- 3.35 Le operazioni di manutenzione e riparazione non dovranno presentare rischi per la qualità dei prodotti.
- 3.36 Le apparecchiature produttive andranno progettate in modo che sia agevole pulirle perfettamente; esse andranno pulite secondo minuziose procedure scritte e saranno conservate soltanto quando siano pulite e asciutte.
- 3.37 Le apparecchiature di lavaggio e di pulizia verranno scelte e utilizzate in modo da non costituire una fonte di contaminazione.
- 3.38 Tutte le apparecchiature andranno installate così da prevenire qualsiasi rischio di errore o contaminazione.
- 3.39 Le apparecchiature produttive non dovranno comportare rischi per i prodotti. Le parti che entrano in contatto con il prodotto non devono essere chimicamente reattive né dar luogo a fenomeni di cessione o assorbimento in misura tale da condizionare la qualità del prodotto costituendo così un rischio.
- 3.40 Per le operazioni di produzione e controllo si dovrà disporre di bilance e strumenti di misura di capacità e precisione adeguate.
- 3.41 Le apparecchiature per effettuare misurazioni, pesate, registrazioni di dati e controlli andranno calibrate e verificate ad intervalli ben definiti e con metodi idonei. I risultati di tali prove andranno registrati secondo modalità adeguate.
- 3.42 Le tubazioni fisse andranno chiaramente etichettate per indicarne il contenuto e, all'occorrenza, la direzione del flusso.
- 3.43 Le tubazioni adibite al trasporto di acqua distillata, deionizzata ed all'occorrenza di acqua d'altro tipo andranno sterilizzate conformemente a procedure scritte in cui siano specificati i limiti di attività dei contaminanti microbiologici e le misure da prendere.
- 3.44 Le apparecchiature difettose dovranno, se possibile, venire rimosse dalle zone adibite alla produzione ed al controllo della qualità, o per lo meno venire chiaramente etichettate come difettose.

## CAPITOLO 4 DOCUMENTAZIONE

### Principio generale

Una buona documentazione costituisce una parte fondamentale del sistema di assicurazione della qualità: una documentazione scritta con chiarezza evita gli errori connessi alla comunicazione orale e consente di tracciare la storia di un lotto di prodotto. Specifiche, formule di fabbricazione con le relative istruzioni, procedure e verbali dovranno risultare senza errori e saranno disponibili in forma scritta. La leggibilità dei documenti è d'importanza fondamentale.

### Aspetti generali

- 4.1 *Le specifiche* descrivono dettagliatamente i requisiti ai quali i prodotti o i materiali impiegati o ottenuti nel corso della fabbricazione devono soddisfare. Esse fungono da base per la valutazione della qualità.

*Le formule di produzione e le istruzioni per il processo di lavorazione e per il confezionamento* riportano tutte le materie prime utilizzate e indicano tutte le operazioni del processo di lavorazione e del confezionamento.

*Le procedure* danno indicazioni per eseguire alcune operazioni come quelle relative alla pulizia, all'abbigliamento da lavoro, al controllo dell'ambiente, al campionamento, alle prove ed all'impiego delle attrezzature.

*I rendiconti* riportano la cronistoria di ogni lotto di prodotto, distribuzione inclusa, e tutte le altre circostanze di rilievo per la qualità del prodotto finale.

- 4.2 I documenti andranno progettati, elaborati, riesaminati e distribuiti con cura. Essi dovranno essere rispondenti alle relative sezioni dei fascicoli delle autorizzazioni alla fabbricazione ed alla immissione in commercio.
- 4.3 I documenti andranno approvati, firmati e datati da persone competenti e autorizzate a farlo.
- 4.4 Il contenuto dei documenti non dovrà essere ambiguo; tipo, natura e scopo dei documenti stessi dovranno essere indicati con chiarezza, e la loro stesura dovrà essere ordinata ed agevole da verificare. I documenti riprodotti dovranno essere chiari e leggibili; la riproduzione dei documenti di lavoro a partire da altri documenti dovrà essere tale da non consentire che il processo di riproduzione vi introduca errori.
- 4.5 I documenti andranno regolarmente riesaminati ed aggiornati. Quando un documento sia stato riesaminato si dovranno adottare provvedimenti per impedire l'impiego accidentale di documenti superati.
- 4.6 I documenti non dovranno essere scritti a mano anche se, nel caso di documenti che debbano essere datati, la data potrà venire apposta manualmente in una scrittura chiara, leggibile ed indelebile; a tale scopo andrà previsto uno spazio sufficiente.

- 4.7 Eventuali modifiche alle annotazioni compiute su un documento andranno firmate e datate; le modifiche stesse dovranno consentire di leggere le informazioni originalmente riportate. All'occorrenza si dovrà registrare anche la ragione della modifica.
- 4.8 I rendiconti andranno redatti o compilati al momento in cui si svolgono le singole operazioni, così da consentire di seguire tutte le attività significative riguardanti la fabbricazione di medicinali. Essi dovranno essere conservati per almeno un anno dopo la data di scadenza del prodotto finito.
- 4.9 I dati potranno venire registrati avvalendosi di sistemi elettronici per l'elaborazione di dati ovvero di mezzi fotografici o di altri mezzi affidabili, ma in tal caso dovranno essere disponibili procedure dettagliate riguardanti il sistema in uso ed occorrerà verificare l'accuratezza delle registrazioni. Qualora la documentazione sia trattata con metodi elettronici di elaborazione dei dati dovrà essere consentito di introdurre o modificare dati nell'elaboratore soltanto a persone autorizzate; modifiche e cancellature andranno inoltre registrate a loro volta. Per limitare l'accesso all'elaboratore si dovrà ricorrere a parole d'ordine o ad altri mezzi idonei ed il risultato dell'immissione di dati estremamente importanti andrà verificato in modo indipendente. L'archiviazione elettronica andrà tutelata riproducendo per cautela i verbali dei lotti di prodotto su nastro magnetico, microfilm, supporto cartaceo o altro. E' di particolare importanza che i dati risultino rapidamente disponibili durante tutto il periodo in cui è obbligatorio conservarli.

## Documenti richiesti

### *Specifiche*

- 4.10 Per le materie prime e i materiali di confezionamento e per i prodotti finiti si dovrà disporre di specifiche debitamente autorizzate e datate; qualora ciò risulti opportuno tali specifiche dovranno essere disponibili anche per i prodotti intermedi o sfusi.

### *Specifiche delle materie prime e dei materiali di confezionamento*

- 4.11 Le specifiche delle materie prime e dei materiali di confezionamento (confezionamento primario o materiali stampati) dovranno comprendere a seconda dei casi:
  - a) una descrizione degli stessi, ivi compresi:
    - la denominazione attribuita al prodotto ed il codice specifico per l'azienda;
    - gli eventuali riferimenti a monografie della farmacopea;
    - i fornitori approvati e, se possibile, il fabbricante originale dei prodotti;
    - un campione dei materiali stampati;
  - b) le istruzioni per il campionamento e le prove da effettuare oppure i riferimenti alle procedure da seguire;
  - c) i requisiti qualitativi e quantitativi ed i relativi valori di tolleranza;
  - d) le condizioni e le precauzioni per l'immagazzinamento;
  - e) il periodo massimo che i prodotti possono trascorrere in magazzino prima che occorra riesaminarli.

### *Specifiche dei prodotti semilavorati e sfusi*

4.12 Le specifiche dei prodotti semilavorati e sfusi sono necessarie nei casi in cui questi siano acquistati all'esterno o forniti a terzi in tale forma, ovvero qualora i dati riguardanti i prodotti semilavorati vengano utilizzati per la valutazione dei prodotti finiti. Dette specifiche dovranno, a seconda dei casi, essere simili a quelle delle materie prime od a quelle dei prodotti finiti.

### *Specifiche dei prodotti finiti*

4.13 Le specifiche dei prodotti finiti dovranno comprendere:

- a) il nome dato al prodotto ed all'occorrenza il suo codice specifico;
- b) la formula del prodotto o un riferimento ad essa;
- c) una descrizione della forma farmaceutica e dei dettagli della confezione;
- d) istruzioni in materia di campionamento e sperimentazione ovvero un riferimento alle relative procedure;
- e) i requisiti qualitativi e quantitativi, e relativi valori di tolleranza;
- f) all'occorrenza le condizioni di immagazzinamento e le precauzioni da rispettare;
- g) il periodo di validità.

## Formula di fabbricazione ed istruzioni per il ciclo di produzione

Per ogni prodotto e per ogni dimensione del lotto da produrre si dovranno avere una formula di fabbricazione e le istruzioni per la lavorazione formalmente autorizzate, spesso riunite in un unico documento.

4.14 La formula di fabbricazione dovrà comprendere:

- a) la denominazione del prodotto completa di un codice di riferimento correlato alla specifica del prodotto stesso;
- b) una descrizione della forma farmaceutica, e l'indicazione del dosaggio del prodotto e delle dimensioni del lotto di fabbricazione;
- c) un elenco di tutte le materie prime che per ciascuna di esse riporti la denominazione, un codice specifico e la quantità impiegata; le sostanze che durante il processo di lavorazione possono scomparire andranno menzionate esplicitamente;
- d) l'indicazione del rendimento finale prevedibile con i limiti di rendimento ammissibili ed, eventualmente, dei rendimenti intermedi delle varie fasi di lavorazione.

4.15 Le istruzioni per la produzione dovranno comprendere:

- a) l'indicazione dell'area di produzione e delle principali attrezzature da impiegare;
- b) i metodi (od un riferimento ad essi) da adottare per preparare le apparecchiature d'importanza critica (ad es.: pulizia, montaggio, taratura, sterilizzazione);
- c) istruzioni particolareggiate per ogni singolo stadio del processo di lavorazione (ad es.: verifica dei materiali, trattamenti preliminari, sequenza dell'aggiunta delle sostanze, tempi di miscelazione, temperature);

- d) le istruzioni relative ai controlli in processo ed ai rispettivi valori limite;
- e) all'occorrenza le prescrizioni per l'immagazzinamento dei prodotti sfusi tra cui quelle riguardanti il recipiente, l'etichettatura e le eventuali condizioni speciali di immagazzinamento.
- f) ogni altra misura speciale da adottare.

## Istruzioni per il confezionamento

4.16 Per ogni prodotto e per ogni dimensione e tipo di confezione dovranno essere definite istruzioni per il confezionamento formalmente autorizzate che dovranno di norma comprendere i seguenti aspetti o fare riferimento ad essi:

- a) nome del prodotto;
- b) descrizione della relativa forma farmaceutica ed eventualmente del dosaggio;
- c) dimensioni della confezione espresse con il numero di unità, il peso o il volume del prodotto ivi contenuto;
- d) un elenco completo di tutti i materiali di confezionamento necessari per un lotto di dimensioni standard, compresi la quantità, le dimensioni ed i tipi nonché i numeri di codice o di riferimento che individuano le specifiche di ciascuno di essi;
- e) all'occorrenza un campione o una riproduzione dei materiali di confezionamento stampati utilizzati per quel prodotto e alcuni facsimile che indichino dove apporre i riferimenti relativi al lotto e al periodo di validità del prodotto;
- f) le misure speciali da adottare, tra cui un accurato esame dell'area e delle attrezzature per accertare che la linea di produzione sia sgombra prima dell'inizio delle operazioni;
- g) una descrizione delle operazioni di confezionamento, incluse le operazioni sussidiarie di rilievo, e delle attrezzature utilizzate a tale scopo;
- h) particolari sui controlli in produzione ed istruzioni sul campionamento e sui limiti di tolleranza.

## Rendiconti di lavorazione di un lotto

4.17 Per ogni lotto prodotto occorrerà redigere un rendiconto che riprenda le parti salienti della formula di fabbricazione e delle istruzioni di lavorazione in vigore al momento. Per la compilazione di detto documento deve essere previsto un metodo che escluda ogni errore di trascrizione; il rendiconto dovrà recare il numero del lotto in corso di fabbricazione.

Prima dell'inizio di un processo di lavorazione si dovrà verificare, redigendone una memoria scritta, che le attrezzature ed i centri di lavorazione siano sgombri da prodotti precedenti, da documenti o da materiali non necessari per il processo in programma e che le attrezzature siano pulite e idonee all'impiego.

Man mano che le singole operazioni di un processo di lavorazione vengono effettuate, andranno registrati i seguenti dati; al termine del processo il documento andrà datato e firmato per conferma dal responsabile delle operazione di lavorazione:

- a) denominazione del prodotto;
- b) data e tempi di inizio, delle principali fasi intermedie e del completamento della produzione;
- c) nome del responsabile di ogni fase della produzione;
- d) sigla dell'operatore che ha curato le fasi importanti della produzione ed all'occorrenza della persona che ha verificato ciascuna di questa operazioni (ad es.: la pesatura);
- e) il numero del lotto e/o il numero del controllo analitico nonché la quantità delle materie prime effettivamente pesata (incluso il numero del lotto ed eventualmente la quantità di ciascun materiale recuperato o ritrattato che sia stato aggiunto);
- f) operazioni od eventi significativi del processo di lavorazione e principali apparecchiature utilizzate;
- g) un verbale dei controlli in produzione con la sigla della persona o delle persone che li hanno effettuati e i risultati ottenuti;
- h) la quantità di prodotto ottenuta in varie fasi della fabbricazione opportunamente scelte (resa);
- i) note relative a problemi speciali compresi i particolari (corredati di autorizzazione scritta) di eventuali scostamenti dalla formula di fabbricazione e dalle istruzioni del processo di lavorazione.

## Rendiconti del confezionamento di un lotto

- 4.18 Per ogni lotto anche parziale prodotto andrà redatto un rendiconto del confezionamento. Il documento dovrà riprendere le varie parti delle istruzioni per il confezionamento; per la compilazione di tali documenti andrà progettato un metodo che possa escludere gli errori di trascrizione. Il documento dovrà riportare il numero del lotto di produzione e la quantità di prodotto sfuso da confezionare, nonché il numero del lotto di produzione e la quantità di prodotto finito che si prevede di ottenere.

Prima di iniziare una operazione di confezionamento dovranno aver luogo verifiche debitamente registrate le quali attestino che le attrezzature e i centri di lavorazione sono sgombri da prodotti precedenti, da documenti o da materiali non necessari per le operazioni di confezionamento in programma, ed inoltre che le attrezzature sono pulite ed idonee all'impiego.

Man mano che si effettuano le singole operazioni, andranno registrate le seguenti informazioni; al termine del processo il documento verrà datato e firmato per convalida dal responsabile o dai responsabili delle operazioni di confezionamento:

- a) denominazione del prodotto;
- b) data ed orario delle operazioni di confezionamento;

- c) nome del responsabile che ha curato le operazioni di confezionamento;
- d) sigle degli operatori addetti alle fasi importanti;
- e) verbalizzazione delle verifiche per l'identificazione e la conformità alle istruzioni per il confezionamento, compresi i risultati dei controlli durante la produzione;
- f) particolari delle operazioni di confezionamento svolte, compresi i riferimenti alle attrezzature ed alle linee di confezionamento utilizzate;
- g) ogniqualvolta ciò sia possibile campioni del materiale di confezionamento stampato impiegato, compresi facsimili del codice del lotto di produzione, della data di scadenza e di eventuali sovrastampe aggiuntive;
- h) annotazione degli eventuali problemi particolari che possono presentarsi compresi i dettagli relativi ad eventuali deviazioni dalle istruzioni di confezionamento con l'autorizzazione scritta rilasciata a tale scopo da una persona abilitata a farlo;
- i) quantitativi e numero di riferimento o di identificazione di tutti i materiali di confezionamento stampati e dei prodotti sfusi consegnati al reparto, utilizzati, distrutti o rinviati al magazzino nonché quantitativo di prodotto ottenuto, così da consentire un'adeguata riconciliazione.

## Procedure e documenti

### *Ricevimento*

- 4.19 Andranno previste procedure scritte e documenti per ricevere la fornitura della singola materia prima e dei materiali da confezionamento (tanto stampati quanto per la confezione primaria).
- 4.20 I documenti di ricevimento riporteranno:
- a) la denominazione del materiale che figura sulla nota di consegna e sui recipienti;
  - b) la denominazione e/o il codice specifici dell'azienda per quel materiale (qualora differiscano da quelli precedenti);
  - c) la data di ricevimento;
  - d) il nome del fornitore e, se possibile, del fabbricante,
  - e) il numero del lotto ed il numero di riferimento apposto dal fabbricante,
  - f) la quantità complessiva ed il numero di contenitori ricevuti,
  - g) il numero assegnato al lotto al momento del ricevimento,
  - h) eventuali commenti (ad es., sullo stato dei contenitori).
- 4.21 A seconda dei casi andranno previste procedure scritte per l'etichettatura interna, la quarantena e l'immagazzinamento delle materie prime, dei materiali di confezionamento e degli altri materiali.

### *Campionamento*

- 4.22 Per il campionamento andranno previste procedure scritte che specifichino le persone autorizzate ad effettuarlo, i metodi e le attrezzature da impiegare, le quantità da prelevare ed eventuali accorgimenti per evitare la contaminazione del materiale o qualunque deterioramento della sua qualità (cfr. capitolo 6, voce 13).

### *Prove*

- 4.23 Per le prove sui materiali e sui prodotti nelle varie fasi della fabbricazione andranno previste procedure scritte che descrivano i metodi e le attrezzature da impiegare. Le prove eseguite dovranno essere registrate (cfr. capitolo 6, punto 17).

### *Altri aspetti*

- 4.24 Si dovranno prevedere procedure scritte per l'approvazione o il rifiuto dei materiali o dei prodotti, in particolare per l'approvazione all'immissione in commercio del prodotto finito data dalle persone qualificate ai sensi dell'articolo 22 della direttiva 75/319/CEE.
- 4.25 Per la distribuzione del singolo lotto di un prodotto andrà redatto un documento in modo da agevolare all'occorrenza il richiamo del lotto stesso (cfr. capitolo 8).
- 4.26 All'occorrenza andranno previste procedure scritte con le relative registrazioni per gli interventi compiuti o le conclusioni raggiunte, in merito a:
- convalida;
  - montaggio e taratura delle attrezzature;
  - manutenzione, pulizia e disinfezione;
  - questioni di personale tra cui addestramento, tenuta di lavoro, igiene;
  - controllo dell'ambiente;
  - controllo degli organismi nocivi;
  - reclami;
  - ritiri del prodotto;
  - restituzioni.
- 4.27 Per le più importanti apparecchiature di fabbricazione e di controllo dovranno essere disponibili istruzioni per l'uso redatte chiaramente.
- 4.28 Le apparecchiature principali e quelle d'importanza fondamentale dovranno essere corredate di registri in cui siano riportate a seconda dei casi convalide, tarature, interventi di manutenzione, pulizia o riparazione con le rispettive date nonché il nome delle persone che hanno compiuto queste operazioni.
- 4.29 Si dovranno registrare in modo adeguato ed in ordine cronologico l'impiego delle apparecchiature principali e di quelle d'importanza critica nonché le aree in cui i prodotti sono stati lavorati.



# CAPITOLO 5 PRODUZIONE

## Principio generale

Le operazioni di produzione devono seguire procedure chiaramente definite e conformarsi ai principi delle norme per la buona fabbricazione al fine di ottenere prodotti della qualità richiesta e conformi alle autorizzazioni alla fabbricazione ed all'immissione in commercio.

## Aspetti generali

- 5.1 Alla produzione dovranno provvedere e soprintendere persone competenti.
- 5.2 Ogni operazione di gestione dei materiali e dei prodotti quale il ricevimento e la quarantena, il campionamento, l'immagazzinamento, l'etichettatura, la dispensazione, la lavorazione, il confezionamento e la distribuzione andrà compiuta secondo procedure od istruzioni scritte ed all'occorrenza verrà registrata.
- 5.3 Tutte le materie prime andranno controllate per garantire che la fornitura corrisponda all'ordine. All'occorrenza i recipienti andranno puliti e muniti di un'etichetta recante i dati prescritti.
- 5.4 I danni subiti dai recipienti e qualunque altro eventuale problema che possa influire negativamente sulla qualità di un materiale andranno esaminati, registrati e riferiti al reparto controllo della qualità.
- 5.5 Le materie prime ed i prodotti finiti andranno posti in quarantena, fisicamente o amministrativamente, immediatamente dopo essere stati ricevuti o lavorati sino a quando non vengano approvati per l'impiego o la distribuzione.
- 5.6 Prodotti semilavorati e sfusi acquistati in quanto tali dovranno essere gestiti al loro ricevimento come se si trattasse di materie prime.
- 5.7 Tutti i materiali ed i prodotti saranno immagazzinati nelle condizioni più opportune stabilite dal fabbricante ed in modo ordinato al fine di consentire la suddivisione per lotti e la rotazione delle scorte.
- 5.8 A seconda delle necessità si dovranno eseguire la verifica delle rese e la riconciliazione dei quantitativi in questione al fine di garantire che le discrepanze non superino i limiti accettabili.
- 5.9 Nella stessa stanza non si dovranno eseguire simultaneamente o consecutivamente operazioni su prodotti diversi a meno che non vi sia alcun rischio di confusione o di contaminazione crociata.
- 5.10 Prodotti e materiali andranno protetti dai vari tipi di contaminazione, compresa quella microbica, in ogni fase del processo di lavorazione.

- 5.11 Quando si lavori con sostanze e prodotti allo stato secco si dovranno prendere speciali precauzioni per prevenire la produzione e la propagazione di polveri. Ciò riguarda in particolare la manipolazione di sostanze estremamente attive o sensibilizzanti.
- 5.12 Durante la produzione tutti i materiali, i recipienti per le sostanze allo stato sfuso, le apparecchiature di rilievo e all'occorrenza i locali impiegati andranno contrassegnati con etichette od altrimenti identificati indicando il prodotto o materiale in lavorazione, il dosaggio (se del caso) e il numero di lotto. A seconda dei casi l'indicazione in questione dovrà anche menzionare la fase di produzione.
- 5.13 Le etichette applicate ai recipienti, alle apparecchiature o ai locali dovranno essere chiare, univoche e conformi al formato approvato dall'azienda. Oltre alle scritte, sulle etichette è spesso utile impiegare anche i colori per indicare un determinato stato (ad es.: in quarantena, accettato, restituito, pulito, ...).
- 5.14 Si dovranno eseguire verifiche per garantire che le tubazioni e le altre parti di attrezzature utilizzate per trasportare alcuni prodotti da una zona all'altra siano collegate in modo corretto.
- 5.15 Nei limiti del possibile andrà evitata qualunque deviazione dalle istruzioni o dalle procedure. Qualora una tale deviazione abbia luogo essa dovrà essere approvata per iscritto da una persona competente, se opportuno chiamando in causa il reparto addetto al controllo della qualità.
- 5.16 L'accesso ai locali adibiti alla produzione andrà consentito soltanto alle persone autorizzate.
- 5.17 Di norma si dovrà evitare di fabbricare prodotti non medicinali nelle aree destinate alla produzione di medicinali e con le macchine adibite a tale produzione.

## Prevenzione della contaminazione crociata durante la produzione

- 5.18 Si dovrà evitare che una materia prima od un prodotto vengano contaminati da un'altra materia prima o prodotto. Questo rischio di contaminazione crociata accidentale deriva dal rilascio non controllato di polveri, gas, vapori, aerosol od organismi provenienti da sostanze e prodotti del processo di lavorazione, da residui presenti nelle attrezzature e dagli indumenti degli operatori. L'entità del rischio varia a seconda dei tipi di contaminante e di prodotto in questione; tra i contaminanti più pericolosi vi sono sostanze dotate di elevato potere sensibilizzante, preparati biologici quali quelli contenenti organismi vivi, alcuni ormoni, sostanze citotossiche ed altre sostanze fortemente attive. I prodotti per i quali è probabile che la contaminazione produca le conseguenze più gravi sono quelli iniettabili e quelli iniettabili a forti dosi e/o per lunghi periodi.
- 5.19 La contaminazione crociata andrà evitata ricorrendo a idonee misure di carattere tecnico od organizzativo quali ad esempio:
  - a) fabbricare i prodotti rischiosi in aree separate (misura obbligatoria nel caso di prodotti quali penicillina, vaccini vivi, preparati contenenti batteri vivi ed alcuni altri preparati biologici) oppure per produzione a campagne (separazione nel tempo) inframmezzate da un'adeguata pulizia delle apparecchiature;
  - b) installare un adeguato sistema di compartimenti a tenuta d'aria e di estrazione dell'aria;

- c) minimizzare il rischio di contaminazione provocato dal ricircolo o dal reimpiego di aria non trattata od insufficientemente trattata;
  - d) mantenere gli indumenti protettivi all'interno delle aree nelle quali vengono lavorati i prodotti che presentino particolari rischi di contaminazione crociata;
  - e) utilizzare procedure di pulizia e di decontaminazione di provata efficacia, visto che una pulizia insufficiente delle attrezzature costituisce una comune fonte di contaminazione crociata;
  - f) ricorrere a sistemi chiusi di produzione;
  - g) effettuare prove per individuare la presenza di residui ed apporre sulle attrezzature etichette che ne indichino lo stato di pulizia.
- 5.20 Le misure volte ad impedire la contaminazione crociata e la loro efficacia andranno verificate periodicamente conformemente a procedure ben stabilite.

## Convalida

- 5.21 Gli studi di convalida dovranno consolidare le norme di buona fabbricazione e svolgersi conformemente a procedure ben definite; i risultati e le conclusioni di tali studi andranno registrati.
- 5.22 Al momento di adottare una nuova formula di fabbricazione o un metodo di preparazione si dovrà dimostrarne l'idoneità a una lavorazione ripetitiva: si dovrà cioè dimostrare che il processo in questione, per il quale si impiegano i materiali e le attrezzature specificati, fornisce costantemente un prodotto della qualità richiesta.
- 5.23 Una convalida sarà necessaria per modifiche significative del processo di fabbricazione, inclusi eventuali cambiamenti dell'attrezzatura o dei materiali, che siano potenzialmente in grado d'influenzare la qualità del prodotto e/o la riproducibilità del processo.
- 5.24 Processi e procedure andranno sottoposti ad una riconvalida critica periodica per garantire che consentano sempre di conseguire i risultati desiderati.

## Materie prime

- 5.25 L'approvvigionamento delle materie prime costituisce un'operazione importante da affidarsi a persone che abbiano una conoscenza specifica ed approfondita dei fornitori.
- 5.26 Le materie prime andranno acquistate unicamente da fornitori approvati citati nella specifica del prodotto in questione e, se possibile, direttamente dal fabbricante. E' pratica raccomandata discutere con i fornitori le specifiche redatte dal fabbricante per le materie prime. E' parimenti utile discutere con il fabbricante e il fornitore dei materiali in questione tutti gli aspetti della produzione e del controllo dei materiali stessi, manipolazione, etichettatura e prescrizioni in materia di confezionamento comprese nonché i reclami e le procedure di rifiuto.

- 5.27 Per ogni consegna andranno verificati i recipienti per controllare l'integrità dell'imballaggio e dei sigilli e per verificare che la nota di consegna corrisponda alle etichette apposte dal fornitore.
- 5.28 Qualora una fornitura di materiale sia composta da lotti diversi, ogni lotto andrà considerato a se stante ai fini del campionamento, delle prove e dell'accettazione.
- 5.29 Nelle aree di immagazzinamento le materie prime dovranno essere etichettate in modo adeguato (cfr. capitolo 5, voce 13). Le etichette dovranno recare per lo meno le seguenti indicazioni:
- denominazione del prodotto e all'occorrenza codice specifico dell'azienda;
  - numero assegnato al lotto all'atto del ricevimento;
  - se del caso la condizione del contenuto (ad es.: in quarantena, in esame, accettato, respinto);
  - ove opportuno una data di scadenza ovvero una data al di là della quale occorre ripetere gli esami.

Qualora si faccia uso di sistemi di immagazzinamento completamente computerizzati tutte le informazioni di cui sopra non andranno necessariamente riportate in forma leggibile sull'etichetta.

- 5.30 Andranno previste procedure o misure adeguate per garantire l'identificazione del contenuto di ogni recipiente di materie prime. I contenitori per materiali sfusi da cui siano stati prelevati campioni andranno contrassegnati (cfr. capitolo 6, punto 13).
- 5.31 Andranno impiegate soltanto materie prime approvate dal servizio controllo di qualità che non abbiano superato il periodo di scadenza.
- 5.32 Le materie prime andranno distribuite soltanto da persone designate conformemente ad una procedura scritta in modo da garantire che si tratti esattamente del materiale previsto e che questo sia immesso in recipienti puliti e correttamente etichettati dopo esser stato accuratamente pesato o misurato.
- 5.33 Ogni materiale distribuito andrà controllato indipendentemente anche in termini di peso o volume, e i controlli dovranno essere registrati.
- 5.34 I materiali destinati a un dato lotto andranno mantenuti riuniti ed etichettati in quanto tali in modo ben visibile.

## Operazioni del processo di produzione prodotti semilavorati e sfusi

- 5.35 Prima di avviare qualunque operazione di produzione si dovrà provvedere a garantire che l'area di lavoro e le attrezzature risultino pulite e sgomberate da materie prime, prodotti, residui di prodotti o documenti non necessari per l'operazione che si intende avviare.
- 5.36 I prodotti intermedi e sfusi andranno mantenuti in condizioni appropriate.
- 5.37 I processi d'importanza critica andranno convalidati (cfr. la voce "Convalida" del presente capitolo).
- 5.38 Si dovranno effettuare e registrare tutti i controlli di processo e quelli ambientali ritenuti necessari.

5.39 Ogni deviazione significativa dalla resa prevista andrà registrata ed esaminata.

## Materiali di confezionamento

- 5.40 Alle operazioni di acquisto, gestione e controllo dei materiali di confezionamento, tanto stampati quanto destinati alla confezione primaria, verrà dedicata la stessa attenzione che alle materie prime.
- 5.41 Una cura particolare sarà riservata ai materiali stampati, che andranno immagazzinati in adeguate condizioni di sicurezza che escludano l'accesso di persone non autorizzate. Le etichette tagliate ed altri materiali stampati scolti andranno immagazzinati e trasportati in recipienti chiusi e separati per evitare confusioni. I materiali di confezionamento andranno consegnati ai reparti di produzione soltanto da personale autorizzato e seguendo una procedura approvata e documentata.
- 5.42 Ogni fornitura o lotto di materiale di confezionamento dovrà ricevere un numero specifico di riferimento od un marchio d'identificazione, a prescindere dal fatto che si tratti di materiale stampato o per la confezione primaria.
- 5.43 Il materiale stampato o per la confezione primaria che risulti scaduto od obsoleto andrà distrutto e l'operazione andrà registrata.

## Confezionamento

- 5.44 Nel redigere un programma per il confezionamento occorrerà prestare particolare attenzione a minimizzare i rischi di contaminazione crociata, le confusioni o le sostituzioni. Prodotti diversi non dovranno essere confezionati nelle immediate vicinanze l'uno dell'altro a meno che non risultino fisicamente separati.
- 5.45 Prima di avviare le operazioni di confezionamento si dovrà provvedere a garantire che l'area di lavoro, le linee di confezionamento, le macchine stampanti e le altre attrezzature risultino pulite e sgombre da qualsiasi prodotto, materiale o documento precedentemente impiegato che non sia necessario per l'operazione da effettuare. La verifica della disponibilità della linea dovrà svolgersi in base ad un adeguato elenco dei punti da controllare.
- 5.46 Il nome ed il numero del lotto del prodotto in lavorazione dovranno figurare su ogni linea o centro di confezionamento.
- 5.47 Tutti i prodotti ed i materiali di confezionamento da impiegare andranno controllati all'atto della consegna al reparto confezione per verificarne la quantità, l'identità e la conformità alle istruzioni per il confezionamento.
- 5.48 I recipienti da riempire dovranno essere puliti prima del riempimento. Si dovrà prestare attenzione ad evitare e a rimuovere eventuali contaminanti quali frammenti di vetro e particelle metalliche.
- 5.49 Di norma le operazioni di riempimento e chiusura ermetica dovranno essere seguite quanto più rapidamente possibile dall'etichettatura. Qualora ciò non si verifichi si dovrà ricorrere a procedure adeguate per garantire che non possano aver luogo confusioni od errori d'etichettatura.

- 5.50 Occorrerà controllare e registrare che vengano effettuate correttamente eventuali operazioni di stampigliatura (relative ad es. a numeri di codice e a date di scadenza) da eseguirsi separatamente ovvero durante l'operazione di confezionamento. Si dovrà prestare attenzione alle scritte apposte a mano, che andranno ricontrolate ad intervalli regolari.
- 5.51 Si dovrà prestare particolare attenzione qualora si faccia ricorso ad etichette già tagliate ovvero si esegua una sovrastampa al di fuori della linea di lavorazione. I rotoli di etichetta sono di norma da preferire alle etichette già tagliate poiché aiutano ad evitare confusioni.
- 5.52 Si dovrà procedere a controlli per garantire che eventuali lettori elettronici di codici, contatori di etichette o dispositivi analoghi funzionino correttamente.
- 5.53 Le informazioni stampate o impresse a secco sui materiali di confezionamento dovranno essere ben spaziate e resistenti alla scoloritura od alla cancellazione.
- 5.54 Tra i controlli in linea durante il confezionamento dovranno rientrare almeno quelli riguardanti i seguenti punti:
- aspetto generale delle confezioni;
  - completezza delle confezioni;
  - correttezza dei prodotti e dei materiali di confezionamento impiegati;
  - correttezza di eventuali scritte sovrastampate;
  - corretto funzionamento dei dispositivi di sorveglianza della linea di confezionamento.
- I campioni prelevati dalla linea di confezionamento non dovranno venirvi reimmessi.
- 5.55 I prodotti che subiscano un evento insolito andranno reimmessi in lavorazione soltanto previa ispezione, indagine ed approvazione speciali da parte di personale autorizzato. Questa operazione andrà registrata in modo particolareggiato.
- 5.56 Ogni discrepanza significativa od insolita osservata nel corso della riconciliazione tra il quantitativo di prodotto sfuso e di materiali stampati di confezionamento ed il numero di unità prodotte andrà indagata e giustificata in modo soddisfacente prima di approvare il prodotto.
- 5.57 Al termine di un'operazione di confezionamento qualunque materiale di confezionamento non utilizzato e recante il numero di codice del lotto di produzione andrà distrutto, e tale operazione andrà registrata. Qualora materiali stampati privi di codice vengano rinviati al deposito si dovrà seguire una procedura ben documentata.

## Prodotti finiti

- 5.58 I prodotti finiti andranno tenuti in quarantena sino a quando non siano definitivamente approvati alle condizioni stabilite dal fabbricante.
- 5.59 La valutazione dei prodotti finiti e la documentazione necessaria prima di approvare un prodotto sono descritte nel capitolo 6 (Controllo di qualità).
- 5.60 Dopo l'approvazione i prodotti finiti andranno immagazzinati, come scorte utilizzabili, nelle condizioni stabilite dal fabbricante.

## Materiali respinti, recuperati e restituiti

- 5.61 I materiali ed i prodotti respinti dovranno venir chiaramente contrassegnati come tali e immagazzinati separatamente in zone ad accesso riservato. Essi dovranno venir rinviati ai fornitori o all'occorrenza venir rilavorati o distrutti. Qualunque sia la destinazione prescelta essa dovrà essere approvata e registrata da personale autorizzato.
- 5.62 La rilavorazione dei prodotti respinti dovrà costituire un caso eccezionale. Essa è ammissibile soltanto qualora la qualità del prodotto finale non ne risulti influenzata, le specifiche siano soddisfatte e l'operazione abbia luogo conformemente a una procedura ben definita ed autorizzata previa valutazione dei rischi che comporta. Le operazioni di rilavorazione andranno registrate.
- 5.63 L'introduzione totale o parziale di precedenti lotti di produzione, aventi livello qualitativo conforme a quello prescritto, in un lotto dello stesso prodotto in una determinata fase della fabbricazione può aver luogo soltanto previa autorizzazione. Quest'operazione di recupero dovrà svolgersi conformemente ad una procedura ben definita e previa valutazione dei rischi che comporta, inclusi eventuali effetti sul periodo di scadenza. L'operazione di recupero andrà opportunamente registrata.
- 5.64 Il reparto controllo della qualità dovrà valutare se occorra svolgere controlli aggiuntivi su un dato prodotto finito che sia stato rilavorato o in cui sia stato incorporato un prodotto di recupero.
- 5.65 I prodotti restituiti dal mercato e che siano usciti dal controllo del fabbricante andranno distrutti a meno che la loro qualità non risulti indubbiamente soddisfacente; se ne potrà prendere in considerazione la rivendita, la rietichettatura o il reimpiego come prodotto sfuso in un nuovo lotto di produzione soltanto dopo che essi siano stati valutati criticamente dal reparto controllo della qualità conformemente ad una procedura scritta. Nel compiere tale valutazione si dovrà tener conto della natura del prodotto, di eventuali condizioni speciali di immagazzinamento richieste, delle condizioni in cui si trova e della sua storia nonché del tempo trascorso da quando era stato distribuito. Nel caso insorga un qualunque dubbio circa la qualità del prodotto in questione esso andrà considerato non idoneo per la ridistribuzione od il reimpiego, anche se potrà essere possibile un ritrattamento chimico di base volto a recuperarne i principi attivi. Tutte le operazioni eseguite andranno adeguatamente registrate.



## CAPITOLO 6 CONTROLLO DELLA QUALITÀ

### Principio generale

Il controllo di qualità riguarda le procedure di campionamento, di definizione delle specifiche e di esecuzione delle prove nonché quelle relative all'organizzazione, alla documentazione ed all'approvazione del prodotto volte a garantire che vengano eseguite le prove necessarie ed opportune ed inoltre che nessun materiale venga posto in lavorazione e nessun prodotto destinato alla distribuzione o alla vendita se la sua qualità non sia stata giudicata soddisfacente. Il controllo di qualità non si limita alle operazioni di laboratorio, ma deve entrare in tutte le decisioni che possono riguardare la qualità del prodotto. L'indipendenza del servizio controllo di qualità dal reparto produzione viene ritenuta di fondamentale importanza per il soddisfacente funzionamento del controllo di qualità stesso.(Cfr. anche il capitolo 1).

### Aspetti generali

- 6.1 Ogni titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione dovrà disporre di un servizio controllo di qualità. Tale servizio dovrà essere indipendente da altri servizi e fare capo ad una persona dotata delle qualifiche e dell'esperienza appropriate la quale possa avere a disposizione uno o più laboratori di controllo. Il reparto dovrà disporre di risorse adeguate per garantire che tutte le disposizioni pertinenti al controllo della qualità siano applicate in modo efficace ed affidabile.
- 6.2 I compiti principali del responsabile del controllo di qualità sono riepilogati nel capitolo 2. Al servizio controllo di qualità nel suo assieme spetteranno anche altri compiti quali quello di definire, convalidare ed attuare tutte le procedure di controllo della qualità, custodire i campioni di riferimento di materiali e di prodotti, garantire la corretta etichettatura dei contenitori di materiali e di prodotti, garantire il controllo della stabilità dei prodotti, partecipare alle indagini provocate da lamentele circa la qualità del prodotto, ecc. Tutte queste operazioni andranno svolte conformemente a procedure scritte e, se necessario, verranno registrate.
- 6.3 Nella valutazione del prodotto finito dovranno rientrare tutti i fattori significativi, tra cui le condizioni di produzione, i risultati delle prove eseguite in processo, una rassegna della documentazione di fabbricazione (confezionamento incluso), il rispetto delle specifiche relative al prodotto finito e l'esame della confezione finale finita.
- 6.4 Il personale addetto al controllo di qualità dovrà poter accedere alle aree di produzione per eseguire le opportune operazioni di campionamento e d'indagine.

### Buone pratiche del laboratorio di controllo di qualità

- 6.5 I locali e le attrezzature del laboratorio di controllo dovranno ottemperare alle prescrizioni, tanto a carattere generale che specifico, applicabili alle aree di controllo della qualità di cui al capitolo 3.

- 6.6 Personale, locali ed attrezzature dei laboratori dovranno risultare idonei ai compiti derivanti dalla natura e dalla portata delle operazioni di fabbricazione. Il ricorso a laboratori esterni, nel rispetto dei principi esposti nel capitolo 7 "Analisi affidate a terzi", può venire accettato per ragioni particolari, ma ciò va dichiarato nei documenti di registrazione del controllo della qualità.

## Documentazione

- 6.7 Per la documentazione del laboratorio si dovranno seguire i principi esposti nel capitolo 4. Una parte importante di tale documentazione tratta del controllo di qualità ed il servizio addetto a tale controllo dovrà poter disporre rapidamente dei seguenti documenti:
- specifiche;
  - procedure di campionamento;
  - procedure e rendiconti di esecuzione delle prove (incluse schede delle analisi e/o quaderni di laboratorio);
  - rapporti e/o certificati delle analisi;
  - ove prescritto, dati del controllo ambientale;
  - all'occorrenza, rendiconti di convalida dei metodi di prova;
  - procedure e registri di taratura degli strumenti e manutenzione delle attrezzature.
- 6.8 Tutta la documentazione del controllo di qualità riguardante le registrazioni relative ad un dato lotto di produzione andrà conservata fino a un anno dopo la data di scadenza del lotto stesso e almeno fino a cinque anni dopo la certificazione di cui all'articolo 22, paragrafo 2, della direttiva 75/319/CEE.
- 6.9 Per alcuni tipi di dati (ad esempio risultati di prove analitiche, rese, controlli ambientali, ...) si raccomanda la loro registrazione in modo che sia possibile valutare le tendenze in atto.
- 6.10 Oltre alle informazioni raccolte nei verbali di un dato lotto dovranno essere archiviati e rapidamente disponibili anche altri dati originali quali i quaderni e/o le note di laboratorio.

## Campionamento

- 6.11 Le operazioni di campionamento dovranno svolgersi conformemente a procedure scritte debitamente approvate che descrivano:
- il metodo di campionamento;
  - le attrezzature da impiegare;
  - la quantità di campione da prelevare;
  - le istruzioni per le suddivisioni del campione eventualmente prescritte;
  - il tipo e i requisiti dei contenitori da utilizzare per il campione;
  - le modalità d'identificazione dei contenitori da cui si sono prelevati i campioni;

- eventuali precauzioni particolari da adottare, specie per quanto concerne il campionamento di sostanze sterili o nocive;
  - le condizioni di conservazione;
  - le istruzioni per la pulizia e la conservazione delle attrezzature di campionamento.
- 6.12 I campioni di riferimento dovranno risultare rappresentativi del lotto di sostanze o di prodotti da cui sono stati prelevati. Potranno venire prelevati anche altri campioni per controllare le fasi più delicate di un processo (ad es. l'inizio o la fine).
- 6.13 I recipienti utilizzati per i campioni dovranno recare un'etichetta su cui si indicherà il contenuto, corredata del numero del lotto di produzione, la data del campionamento ed i recipienti da cui sono stati prelevati i campioni.
- 6.14 I campioni di riferimento prelevati da ogni lotto di prodotti finiti andranno conservati fino a un anno dopo la data di scadenza del prodotto stesso. I prodotti finiti andranno di norma conservati nella loro confezione definitiva e immagazzinati nelle condizioni raccomandate. I campioni di materie prime (tranne i solventi, i gas e l'acqua) andranno conservati per un periodo di almeno due anni (\*) qualora la loro stabilità lo consenta. La quantità di campioni di riferimento delle sostanze e dei prodotti dovrà essere sufficiente a consentirne almeno un completo riesame.

### *Controlli*

- 6.15 I metodi analitici impiegati andranno convalidati. Tutte le operazioni di controllo descritte nell'autorizzazione all'immissione in commercio andranno effettuate conformemente ai metodi approvati.
- 6.16 I risultati ottenuti andranno registrati e controllati al fine di verificarne la attendibilità. Eventuali calcoli andranno esaminati criticamente.
- 6.17 Le prove effettuate andranno registrate; i relativi documenti dovranno comprendere per lo meno i seguenti dati:
- a) denominazione del materiale o del prodotto e, all'occorrenza, dosaggio;
  - b) numero del lotto di produzione e, all'occorrenza, nome del fabbricante e/o fornitore;
  - c) riferimenti alle specifiche ed alle procedure applicabili per i controlli al caso in questione;
  - d) risultati dei controlli, inclusi osservazioni e calcoli, e riferimenti ad eventuali certificati d'analisi;
  - e) date dei controlli;
  - f) sigle delle persone che hanno effettuato i controlli;
  - g) all'occorrenza sigle delle persone che hanno verificato i risultati dei controlli ed i calcoli;
  - h) la precisa dichiarazione di approvazione o di rifiuto (od un'altra decisione sulla classificazione del prodotto) con la firma datata del responsabile designato.

---

(\*) Nella Repubblica federale di Germania, in Francia ed in Grecia i campioni delle materie prime andranno conservati per lo stesso periodo del corrispondente prodotto finito.

- 6.18 Tutti i controlli effettuati durante la fabbricazione, compresi quelli cui ha provveduto nell'area di produzione il personale addetto, andranno eseguiti conformemente ai metodi approvati dal controllo di qualità; i risultati di tali controlli dovranno essere registrati.
- 6.19 Particolare attenzione si dovrà prestare alla qualità dei reagenti, della vetreria volumetrica e delle soluzioni impiegate in laboratorio nonché degli standard di riferimento e dei terreni di coltura che andranno preparati conformemente a procedure scritte.
- 6.20 I reagenti di laboratorio destinati ad un impiego prolungato dovranno recare la data di preparazione e la firma della persona che li ha preparati. La data di scadenza dei reagenti instabili e dei terreni di coltura dovrà figurare sull'etichetta insieme alle condizioni di conservazione specifiche per tali prodotti. Per le soluzioni volumetriche andranno inoltre indicati l'ultima data di standardizzazione ed il più recente fattore di correzione.
- 6.21 Sul recipiente dovrà all'occorrenza figurare la data in cui è stata ricevuta una qualunque sostanza impiegata per operazioni di controllo (ad es. reagenti e standard di riferimento). Si dovranno seguire le istruzioni per l'impiego e la conservazione; in alcuni casi all'atto del ricevimento o prima dell'impiego potrà risultare necessario effettuare sui reagenti un controllo di identificazione e/o altri controlli.
- 6.22 Gli animali impiegati per controllare componenti, sostanze o prodotti dovranno all'occorrenza venir messi in quarantena prima di essere impiegati. Essi andranno accuditi e controllati in modo da garantirne l'idoneità all'impiego previsto. Essi dovranno venir identificati e si dovrà provvedere a registrare in modo adeguato la cronistoria del loro impiego.

## CAPITOLO 7 FABBRICAZIONE ED ANALISI AFFIDATE A TERZI

### Principio generale

La fabbricazione e le analisi affidate a terzi dovranno essere definite, concordate e controllate in modo corretto per evitare malintesi che potrebbero tradursi in un prodotto o in una prestazione di qualità insoddisfacente. Tra il committente e il fornitore dovrà esistere un contratto scritto che definisca chiaramente i doveri di entrambe le parti. Il contratto deve stabilire chiaramente il modo in cui la persona qualificata che approva la commercializzazione del singolo lotto di prodotto adempie pienamente i compiti di cui è responsabile.

*Nota:*

*Questo capitolo verte sulle responsabilità dei fabbricanti nei confronti delle competenti autorità degli Stati membri per quanto riguarda la concessione di autorizzazioni all'immissione in commercio ed alla fabbricazione. Esso non intende influenzare in nessun modo le responsabilità che fornitori e committenti hanno nei confronti dei consumatori; quest'aspetto del problema è disciplinato da altre disposizioni della legislazione comunitaria e nazionale.*

### Aspetti generali

- 7.1 La fabbricazione e/o le analisi affidate a terzi ed i relativi accordi di natura tecnica dovranno fare l'oggetto di un contratto scritto.
- 7.2 Tutti gli accordi riguardanti la fabbricazione e le analisi affidate a terzi, inclusa ogni modifica eventualmente proposta degli accordi tecnici o di altro genere, dovranno risultare conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio relativa al prodotto in questione.

### Il committente

- 7.3 Al committente spetta la responsabilità di valutare se il fornitore abbia la competenza necessaria per riuscire a svolgere le attività richieste ed inoltre la responsabilità di garantire mediante il contratto che le GMP descritte nella presente guida vengano rispettate.
- 7.4 Il committente dovrà comunicare al fornitore tutti i dati necessari ad effettuare le operazioni oggetto del contratto in modo corretto e conformemente all'autorizzazione all'immissione in commercio ed a qualsiasi altra prescrizione legale. Il committente dovrà inoltre garantire che il fornitore sia pienamente consapevole di ogni problema associato al prodotto o alle attività che possa rappresentare un rischio per i locali, le attrezzature, il personale, altri materiali ed altri prodotti del fornitore stesso.

- 7.5 Il committente dovrà garantire che tutti i prodotti ed i materiali lavorati che gli vengono consegnati dal fornitore risultino conformi alle specifiche che li riguardano ovvero che tali prodotti siano stati approvati da una persona qualificata.

## Il fornitore

- 7.6 Il fornitore dovrà disporre di locali, attrezzature, cognizioni ed esperienze adeguate nonché di personale competente per svolgere in modo soddisfacente le attività commissionategli dal committente. Soltanto un fabbricante titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione potrà svolgere per conto di terzi un'attività di fabbricazione.
- 7.7 Il fornitore dovrà garantire che tutti i prodotti e materiali ad esso consegnati siano idonei allo scopo cui sono destinati.
- 7.8 Il fornitore non dovrà affidare a terzi alcuna delle attività commissionategli nell'ambito del contratto senza che il committente non abbia prima valutato ed approvato questi accordi. Eventuali accordi conclusi tra il fornitore ed un terzo dovranno garantire che le informazioni riguardanti la fabbricazione e l'analisi siano messe a disposizione di quest'ultimo, secondo le stesse modalità previste nel rapporto tra il committente originale e il fornitore.
- 7.9. Il fornitore dovrà astenersi da ogni attività che possa influenzare negativamente la qualità del prodotto fabbricato e/o analizzato per il committente.

## Il contratto

- 7.10 Il committente e il fornitore dovranno stipulare un contratto che specifichi le rispettive responsabilità in relazione alla fabbricazione ed al controllo del prodotto. Le parti tecniche del contratto dovranno essere redatte da persone competenti che dispongano di una conoscenza adeguata della tecnologia e delle analisi farmaceutiche nonché delle norme di buona fabbricazione. Tutte le disposizioni riguardanti la fabbricazione e le analisi dovranno risultare conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio ed essere definite di comune accordo dalle parti contraenti.
- 7.11 Il contratto dovrà specificare in che modo la persona qualificata che approva un lotto di prodotto per la vendita garantisce che ogni lotto è stato fabbricato e controllato nel rispetto delle prescrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- 7.12 Il contratto dovrà precisare chiaramente chi ha la responsabilità di acquistare i materiali, sottoporli a prove ed approvarli, intraprendere la produzione ed i controlli di qualità (compresi quelli nel corso del processo di fabbricazione) come pure chi abbia la responsabilità del campionamento e delle analisi. Nel caso di analisi affidate a terzi, il contratto dovrà dichiarare se il fornitore debba o no prelevare campioni nei locali del fabbricante.

- 7.13 I rendiconti riguardanti la fabbricazione, le analisi e la distribuzione nonché i campioni di riferimento dovranno essere conservati presso il committente od essere a sua disposizione. Tutti i documenti che possono servire a valutare la qualità di un prodotto in caso di reclamo o di sospetta difettosità dovranno essere accessibili e specificati nelle procedure di difetto/ritiro del committente.
- 7.14 Il contratto dovrà consentire al committente di visitare gli impianti del fornitore.
- 7.15 Nel caso di analisi affidate a terzi questi ultimi dovranno essere consapevoli del fatto di poter subire un'ispezione delle competenti autorità.



## CAPITOLO 8 RECLAMI E RITIRO DEL PRODOTTO

### Principio generale

Ogni reclamo o altro tipo di segnalazione relativo a prodotti potenzialmente difettosi andrà esaminato con cura conformemente a procedure scritte. Al fine di poter far fronte ad ogni eventualità e nel rispetto dell'articolo 28 della direttiva 75/319/CEE andrà previsto un sistema che consenta all'occorrenza di ritirare dal mercato in modo rapido ed efficace prodotti di cui si sappia o si sospetti che sono difettosi.

### Reclami

- 8.1 Si dovrà designare un responsabile che si occupi dei reclami e decida quali misure vanno prese, assegnandogli sufficiente personale di supporto per coadiuvarlo. Qualora questa persona non sia anche la persona qualificata, quest'ultima andrà messa al corrente di ogni eventuale reclamo, indagine o ritiro.
- 8.2 Si dovranno prevedere procedure scritte che descrivano le misure da attuare, compresa la necessità di prendere in considerazione un ritiro, nel caso pervenga un reclamo per un possibile difetto di un prodotto.
- 8.3 Qualunque reclamo per un prodotto difettoso andrà registrato riportandone tutti i particolari ed esaminato in modo esauriente. Il responsabile del controllo di qualità dovrà di norma partecipare allo studio di questi problemi.
- 8.4 Qualora in un lotto di produzione si scopra o si sospetti un difetto si dovrà prendere in considerazione la possibilità di controllare altri lotti per determinare se anch'essi presentino un difetto analogo. In particolare si dovranno esaminare altri lotti di produzione che possano contenere rilavorazioni del lotto difettoso.
- 8.5 Tutte le decisioni e le misure prese in seguito ad un reclamo andranno registrate con riferimento ai rendiconti del corrispondente lotto di produzione.
- 8.6 I documenti dei reclami andranno passati regolarmente in rassegna per valutare eventuali indizi di problemi specifici o ricorrenti degni di attenzione ed eventualmente tali da rendere necessario il ritiro di prodotti commercializzati.
- 8.7 Nel caso che un fabbricante consideri la possibilità d'intervenire a seguito di una fabbricazione eventualmente difettosa, del deterioramento di un prodotto o di un qualunque altro grave problema di qualità relativo ad un dato prodotto, occorrerà informare le autorità competenti.

## Ritiro del prodotto

- 8.8 Si dovrà designare una persona cui spetti la responsabilità di eseguire e coordinare i ritiri del prodotto affiancata da personale sufficiente per trattare con l'appropriato grado d'urgenza tutti gli aspetti del ritiro stesso. Il responsabile in questione dovrà di norma risultare indipendente dall'organizzazione di vendita e commercializzazione. Qualora questo incarico non venga assegnato alla persona qualificata, quest'ultima dovrà esser messa al corrente di ogni eventuale operazione di ritiro.
- 8.9 Per organizzare il ritiro di un prodotto andranno previste procedure scritte ben definite, controllate regolarmente e aggiornate a seconda delle necessità.
- 8.10 Le operazioni di ritiro di un prodotto dovranno potersi avviare con prontezza ed in qualunque momento.
- 8.11 Tutte le autorità competenti di tutti i paesi nei quali determinati prodotti possono essere stati distribuiti andranno prontamente informate qualora s'intenda ritirare i prodotti in questione in quanto difettosi o sospetti di esserlo.
- 8.12 I documenti della distribuzione dovranno essere rapidamente accessibili ai responsabili del ritiro di un prodotto e contenere informazioni sufficienti sui grossisti e sui clienti riforniti direttamente (complete di indirizzo, numero di telefono nelle ore lavorative ed in quelle non lavorative, lotti e quantitativi forniti), anche quando si tratti di prodotti esportati e di campioni medici.
- 8.13 I prodotti ritirati andranno identificati e immagazzinati separatamente in un'area sicura in attesa di deciderne la destinazione.
- 8.14 Il procedere delle operazioni di ritiro di un prodotto andrà registrato; si dovrà parimenti stilare un rapporto finale che comprenda anche la riconciliazione tra i quantitativi di prodotto forniti e quelli recuperati.
- 8.15 Si dovrà provvedere a saltuarie valutazioni dell'efficacia delle disposizioni prese in materia di ritiro di un prodotto.

## CAPITOLO 9 AUTOISPEZIONE

### Principio generale

Andranno eseguite delle autoispezioni per verificare l'applicazione ed il rispetto dei principi delle norme di buona fabbricazione oltre che per proporre le necessarie misure correttive.

- 9.1 Gli aspetti attinenti al personale, i locali, le attrezzature, la documentazione, la produzione, il controllo di qualità, la distribuzione dei medicinali, le disposizioni andranno esaminati ad intervalli regolari in base ad un programma prestabilito allo scopo di verificarne la conformità ai principi della assicurazione della qualità.
- 9.2 Le autoispezioni andranno compiute in modo indipendente e particolareggiato da personale competente dell'azienda appositamente designato. Potranno risultare parimenti utili verifiche ispettive indipendenti compiute da esperti esterni.
- 9.3 Dàvrà essere redatto un verbale di tutte le autoispezioni. Nei verbali dovranno figurare tutte le osservazioni fatte nel corso dell'ispezione e all'occorrenza le proposte di misure correttive. Andranno parimenti registrate le dichiarazioni in merito agli interventi successivamente effettuati.



## **ALLEGATI**

## **ALLEGATO 1 FABBRICAZIONE DI MEDICINALI STERILI**

### **Principio generale**

La produzione di prodotti sterili richiede speciali tecniche per minimizzare il rischio di contaminazione da agenti microbici, pirogeni o particelle; molto dipende dall'abilità, dalla preparazione e dal comportamento del personale coinvolto. Particolare importanza riveste la garanzia di qualità, e in questo tipo di fabbricazione occorre attenersi rigorosamente a procedure e metodi di preparazione accuratamente definiti e convalidati. Non basta fare affidamento su un processo finale qualsiasi o su un test di valutazione del prodotto finito per garantire la sterilità o altri aspetti della qualità del prodotto.

*Nota:*

*La presente guida non definisce metodi dettagliati per determinare la purezza dell'aria, delle superfici, ecc. in termini microbiologici e di particelle. A tale scopo si rimanda ad altri testi, quali le norme CEN/ISO.*

### **Aspetti generali**

1. La fabbricazione di prodotti sterili deve svolgersi in ambienti controllati ai quali il personale, il materiale e le attrezzature accedono attraverso compartimenti a tenuta d'aria. Questi ambienti devono essere mantenuti puliti in maniera appropriata e ventilati con aria convogliata attraverso filtri con adeguata capacità filtrante.
2. Le varie operazioni di preparazione dei componenti e del prodotto e le fasi di riempimento devono svolgersi in zone separate all'interno dell'ambiente controllato. Le operazioni di produzione si dividono in due categorie: le operazioni che prevedono la sterilizzazione del prodotto in fase finale e le operazioni effettuate in ambiente asettico in alcune o in tutte le fasi.
3. Gli ambienti controllati adibiti alla fabbricazione di prodotti sterili sono classificati in base a specifiche caratteristiche ambientali. Ogni operazione di fabbricazione richiede un adeguato livello di pulizia dell'ambiente in fase operativa, allo scopo di minimizzare il rischio di contaminazione del prodotto o dei materiali utilizzati per l'azione di particelle o microbi.

Per rispettare i requisiti della condizione di "operatività" questi ambienti devono essere progettati in modo da garantire un grado specifico di purezza dell'aria nella condizione "a riposo". Tale condizione si verifica quando l'impianto di produzione è completamente installato ed in funzione, ma in assenza degli operatori addetti. La condizione di "operatività" si verifica quando l'impianto è in funzione nella modalità operativa prestabilita, in presenza del numero specifico di operatori addetti.

Nella fabbricazione di prodotti medicinali sterili si distinguono in generale 4 classi di ambienti puliti.

Classe A: Zona locale per operazioni ad alto rischio, per esempio le fasi di riempimento, di sigillatura, le fasi in cui ampolle e fiale sono aperte, le fasi in cui si effettuano collegamenti asettici. Di norma tali condizioni si verificano in una stazione di lavoro con circolazione d'aria a flusso laminare. I sistemi di flusso laminare devono garantire una velocità omogenea dell'aria di 0,45 m/s +/- 20% (valore indicativo) nella postazione di lavoro.

Classe B: Le preparazioni e le fasi di riempimento asettiche si effettuano nello stesso ambiente descritto per la classe A.

Classe C e D: Ambienti puliti per fasi meno critiche di fabbricazione di prodotti sterili.

La seguente tabella mostra la classificazione dell'aria in termini di quantità di particelle presenti, suddivisa nelle quattro classi.

Classe	a riposo (b)		in operatività	
	quantità massima ammissibile di particelle /m <sup>3</sup> pari o superiore a			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3 500	0	3 500	0
B(a)	3 500	0	350 000	2 000
C(a)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D(a)	3 500 000	20 000	non definita (c)	non definita (c)

Note:

- (a) Per ottenere le classi B, C e D il numero di ricambi d'aria deve essere rapportato alle dimensioni del locale, al personale e alle attrezzature che vi stazionano. Il sistema di areazione deve essere dotato di adeguati filtri, ad es. filtri HEPA per le classi A, B e C.
- (b) Il valore orientativo riferito alla quantità massima ammissibile di particelle nella condizione "a riposo" corrisponde in linea di massima alla norma federale USA 209 E e alle classificazioni ISO in base ai seguenti parametri: le classi A e B corrispondono alla classe 100, M 3.5, ISO 5; la classe C corrisponde alla classe 10.000, M 5.5, ISO 7; la classe D corrisponde alla classe 100.000, M 6.5, ISO 8.
- (c) Le caratteristiche e i limiti di quest'area dipendono dalla natura delle operazioni ivi effettuate.

## ■ Allegato 1 Fabbricazione di medicinali sterili

La seguente tabella mostra esempi di operazioni da svolgere nelle varie classi (cfr. anche i paragrafi 11 e 12).

Classe	Esempi di operazioni per prodotti sterilizzati in fase finale (cfr. par. 11)
A	Riempimento del prodotto, se eccezionalmente a rischio
C	Preparazione delle soluzioni, se eccezionalmente a rischio. Riempimento dei prodotti
D	Preparazione delle soluzioni e dei componenti per successivo riempimento

Classe	Esempi di operazioni per preparazioni asettiche (cfr. par. 12)
A	Preparazione e riempimento in condizioni asettiche
C	Preparazione delle soluzioni da filtrare
D	Manipolazione di componenti dopo il lavaggio

Si ottengono le caratteristiche dell'aria (quantità di particelle) indicate nella tabella per la condizione "a riposo" in assenza degli operatori, dopo un breve intervallo di pulizia di 15-20 minuti (valore orientativo) e a conclusione delle operazioni. Quando il prodotto o il suo contenitore aperto vengono esposti all'ambiente circostante, nella zona a diretto contatto con il prodotto devono essere mantenute le caratteristiche dell'aria definite nella tabella alla classe A in condizioni di operatività. È accettato il fatto che non sia sempre possibile dimostrare di rispettare determinati criteri nel punto di riempimento durante la fase di riempimento, poiché il prodotto stesso genera particelle solide o di umidità.

4. Gli ambienti devono essere monitorati in condizioni di operatività allo scopo di controllare la purezza dell'aria in termini di particelle nelle varie classi.
5. Per svolgere operazioni asettiche occorrono frequenti monitoraggi effettuati con metodi di decantazione, titolazione dell'aria, campionatura di superficie (ad es. tamponi e piastre di contatto) ecc. I metodi di campionatura utilizzati in condizioni di operatività non devono interferire con la protezione delle zone. In sede di revisione della documentazione concernente i lotti di produzione prima dell'emissione del prodotto finito occorre tenere in considerazione i risultati del monitoraggio. In seguito a operazioni critiche il personale e le superfici di lavoro devono essere controllate.

È necessario un ulteriore controllo a livello microbiologico che esuli dalle operazioni di produzione, ad es. dopo la convalida dei sistemi, le operazioni di pulizia e di disinfezione.

Limiti raccomandati per il monitoraggio microbiologico degli ambienti controllati in condizioni di operatività.

Limiti raccomandati per evitare la contaminazione microbica (a)				
Classe	campione di aria cfu/m <sup>3</sup>	piastre di decantazione (Ø 90 mm), cfu/ 4 ore (b)	piastre di contatto (Ø 55 mm), cfu/piastrella	impronta del guanto a 5 dita cfu/guanto
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

*Note:*

(a) *Valori medi*

(b) *Le singole piastre di decantazione possono essere esposte per meno di 4 ore.*

6. Occorre stabilire adeguati limiti di allerta e di azione per gli esiti del controllo per il rilevamento di microbi e particelle. Qualora tali limiti venissero superati, le procedure di funzionamento devono prevedere azioni correttive.

## Tecnologia degli isolatori

7. L'impiego degli isolatori per ridurre al minimo l'intervento umano negli ambienti di lavorazione può permettere di diminuire notevolmente il rischio di contaminazione da microbi presenti nell'ambiente dei prodotti fabbricati in condizioni asettiche. Esistono diversi tipi di isolatori e dispositivi di trasferimento. L'isolatore e l'ambiente circostante devono essere progettati in modo da permettere di ottenere una qualità dell'aria così come prescritta nelle diverse zone di lavoro. I vari materiali utilizzati per fabbricare gli isolatori sono più o meno resistenti a perforazioni e perdite. I dispositivi di trasferimento variano da modelli con una singola porta a modelli con doppie porte, fino a sistemi completamente sigillati con meccanismi di sterilizzazione inglobati.

Il trasferimento di materiali all'interno e all'esterno dell'unità è una delle maggiori potenziali fonti di contaminazione. Di norma la zona all'interno dell'isolatore è adibita a manipolazioni ad alto rischio, benché in generale si riconosca che il flusso laminare non sia sempre presente nelle zone di lavoro di tutti questi dispositivi. La classificazione dell'aria dell'ambiente circostante dipende dal tipo di isolatore e dai suoi accessori. Occorre monitorare l'aria, che deve essere almeno di classe D per le lavorazioni asettiche.

8. Gli isolatori possono essere introdotti solo dopo accurata convalida. Tale convalida deve prendere in considerazione tutti i fattori critici della tecnologia degli isolatori, ad esempio la qualità dell'aria all'interno e all'esterno dell'isolatore (nell'ambiente), il grado di igiene raggiungibile, l'integrità del processo di trasferimento e dell'isolatore stesso.

9. Occorre effettuare controlli di routine che includano frequenti verifiche anti-perdita sull'isolatore e sul sistema a guanto/manica.

## Tecnologia di insufflazione/riempimento/sigillatura

10. Le unità di insufflazione/riempimento/sigillatura sono macchine appositamente costruite nelle quali in un'operazione continua si formano contenitori da un granulato termoplastico, che vengono riempiti e quindi sigillati dalla stessa macchina automatica. È possibile installare dispositivi di insufflazione/riempimento/sigillatura per la produzione asettica in un ambiente almeno di classe C, a condizione che si utilizzi l'abbigliamento di cui alle classi A/B. Per l'ambiente vanno rispettati i limiti ammissibili e non ammissibili in condizioni di riposo ed i limiti ammissibili solo in condizioni di operatività. I dispositivi di insufflazione/riempimento/sigillatura utilizzati per fabbricare prodotti destinati alla sterilizzazione in fase finale devono essere installati in un ambiente almeno di classe D.

Utilizzando queste speciali attrezzature tecniche occorre prestare particolare attenzione ai seguenti aspetti: il modello e la qualifica dei dispositivi, la convalida e la riproducibilità delle condizioni di pulizia e sterilizzazione in loco, la pulizia dell'ambiente circostante in cui vengono collocati i dispositivi, la preparazione e l'abbigliamento del personale addetto e gli interventi nella zona critica dei dispositivi, incluso qualsiasi montaggio in condizioni asettiche prima dell'inizio della fase di riempimento.

## Prodotti sterilizzati in fase finale

11. La preparazione dei componenti e della maggior parte dei prodotti deve svolgersi in un ambiente almeno di classe D per ridurre al minimo il rischio di contaminazione da microbi e particelle, che si presta per le operazioni di filtrazione e sterilizzazione. In caso di elevato o eccezionale rischio di contaminazione microbica del prodotto (ad esempio quando il prodotto favorisce attivamente la crescita di microbi o quando deve essere mantenuto per un lungo periodo precedente la sterilizzazione in recipienti aperti o non può essere lavorato in tutte le fasi in recipienti chiusi), la preparazione deve svolgersi in un ambiente di classe C.

La fase di riempimento prima della sterilizzazione finale deve svolgersi in un ambiente almeno di classe C.

## **Preparazione in condizioni aseetiche**

12. Dopo il lavaggio i componenti devono essere manipolati in un ambiente almeno di classe D. La manipolazione delle materie prime e dei componenti sterili che non siano sottoposti in seguito a sterilizzazione o filtrazione con filtro a trattenuta di microorganismi deve svolgersi in una zona di lavoro di classe A con ambiente circostante di classe B.

La preparazione di soluzioni sterilizzate con filtri durante il processo di lavorazione deve svolgersi in un ambiente di classe C; in assenza di filtrazione la preparazione di materiali e prodotti deve svolgersi in una zona di lavoro di classe A con ambiente circostante di classe B.

La manipolazione e il riempimento di prodotti preparati in asepsi deve svolgersi in una zona di lavoro di classe A con ambiente circostante di classe B.

Il trasferimento di contenitori parzialmente chiusi prima della tappatura completa, ad es. in caso di liofilizzazione, deve svolgersi in una zona di lavoro di classe A con ambiente circostante di classe B, oppure su vassoi di trasferimento sigillati in ambiente circostante di classe B.

La preparazione e il confezionamento di unguenti, creme, suspensioni ed emulsioni sterili deve svolgersi in una zona di lavoro di classe A con ambiente circostante di classe B, quando il prodotto rimane esposto e non viene successivamente filtrato.

## **Personale**

13. Negli ambienti controllati deve sostare solo un numero minimo di addetti, soprattutto nelle fasi di lavorazione in asepsi. Le ispezioni e i controlli devono svolgersi il più possibile all'esterno degli ambienti controllati.
14. Tutto il personale (inclusi gli addetti alle pulizie e alla manutenzione) che lavora in ambienti controllati deve essere regolarmente addestrato in discipline concernenti la corretta fabbricazione di prodotti sterili, ivi compresi i fondamenti di igiene e microbiologia. Il personale esterno non addestrato in tal senso (ad es. dell'impresa di costruzione o di manutenzione) che deve accedere a questi ambienti, deve essere accuratamente istruito e controllato.
15. Il personale che viene a contatto con materiali di provenienza animale o con colture di microorganismi diversi da quelli utilizzati nel processo di produzione non può accedere alle zone sterili senza prima seguire le procedure di accesso accuratamente definite e convalidate.
16. È essenziale mantenere alti livelli di igiene e pulizia personale. Il personale addetto alla fabbricazione di prodotti sterili deve essere istruito in modo che riferisca di qualsiasi situazione in cui potrebbero essere diffusi agenti contaminanti in quantità o tipologie anomale; è auspicabile un controllo periodico per verificare l'insorgere di simili situazioni. Le misure da adottare nei confronti del personale che potrebbe provocare un rischio indesiderato di contaminazione microbica vengono decise da una persona competente appositamente incaricata.

17. Il personale si lava e si cambia seguendo una procedura scritta finalizzata a minimizzare la contaminazione dell'abbigliamento da indossare negli ambienti controllati o la trasmissione di agenti contaminanti in questi ambienti.
18. Negli ambienti controllati è vietato indossare orologi e gioielli; il personale non può utilizzare cosmetici.
19. La qualità e il tipo di abbigliamento del personale devono risultare adeguati al processo e all'area di produzione e vanno indossati in maniera da proteggere il prodotto dalle contaminazioni.

Per ogni classe dell'area di produzione il personale deve indossare il seguente abbigliamento:

Classe D: Copertura per capelli e barba. Camice protettivo, adeguate scarpe o soprascarpe. Occorrono misure adeguate per evitare contaminazioni provenienti dall'esterno dell'ambiente controllato.

Classe C: Copertura per capelli, barba e baffi. Tuta pantalone ad uno o due pezzi con chiusura ai polsi e collo alto; adeguate scarpe o soprascarpe che non cedano fibre o particelle di materiale.

Classe A/B: Cuffia a totale copertura di capelli, barba e baffi con lembi da infilare nel collo della tuta; mascherina protettiva per evitare la dispersione di particelle umide. Adeguati guanti sterilizzati in gomma o plastica, senza talco e calzature sterilizzate o disinfecciate. L'orlo dei pantaloni deve essere infilato nelle calzature e le maniche della tuta nei guanti. La tuta protettiva non deve cedere fibre o particelle di materiale e deve trattenere le particelle cedute dal corpo.

20. È vietato introdurre abbigliamento esterno negli spogliatoi che conducono ai locali di classe B e C. A ciascun addetto delle aree di classe A/B viene fornito l'abbigliamento protettivo pulito e sterile (sterilizzato o igienizzato adeguatamente) per ogni sessione di lavoro, oppure una volta al giorno qualora i risultati dei controlli lo giustifichino. Durante le varie operazioni i guanti devono essere disinfeccati regolarmente. Le mascherine e i guanti devono essere sostituiti almeno ad ogni sessione di lavoro.
21. L'abbigliamento da indossare negli ambienti controllati deve essere pulito e manipolato in modo da evitare che raccolga ulteriori agenti contaminanti che possono essere ceduti in seguito. Per le operazioni di pulizia e manipolazione devono essere seguite procedure scritte. È preferibile utilizzare apposite attrezzature di lavanderia. Un trattamento inadeguato degli indumenti potrebbe infatti rovinare le fibre ed aumentare il rischio di cessione di particelle di tessuto.

## Locali

22. Negli ambienti controllati tutte le superfici esposte devono essere lisce, impermeabili ed ininterrotte per ridurre al minimo la dispersione o l'accumulo di particelle o microorganismi e permettere l'impiego ripetuto di detergenti e all'occorrenza di disinfettanti.
23. Eliminando recessi difficilmente raggiungibili e possibilmente bordi, mensole, scaffali e attrezzature sporgenti dalle pareti, l'accumulo di polvere è ridotto al minimo e le operazioni di pulizia sono più agevoli. Le porte devono essere progettate in modo da evitare la presenza di analoghi recessi; le porte scorrevoli sono pertanto sconsigliate.
24. I controsoffitti devono essere sigillati per evitare contaminazioni dallo spazio sovrastante.
25. Condutture, tubazioni e analoghi dispositivi devono essere installati in modo da evitare recessi, aperture non sigillate e superfici difficili da pulire.
26. È proibita l'installazione di lavandini e scarichi nelle zone di classe A/B destinate alla produzione in condizioni asettiche. Nelle altre zone, tra i macchinari o i lavandini e gli scarichi devono essere installati dei sifoni. Negli ambienti controllati di classe inferiore gli scarichi a pavimento devono essere muniti di pozzetti o guardie idrauliche per impedire riflussi.
27. Gli spogliatoi devono essere compartimentati a tenuta d'aria per separare fisicamente le diverse fasi di vestizione e ridurre al minimo la contaminazione degli indumenti di lavoro da microbi o particelle; devono essere ventilati con aria filtrata. La parte terminale degli spogliatoi deve corrispondere in condizioni di riposo alla classe dell'area in cui conduce. Talvolta è consigliabile utilizzare spogliatoi separati per accedere o uscire dalle diverse zone di lavoro. In generale i lavamani devono essere installati solo nella parte iniziale degli spogliatoi.
28. Le porte che delimitano i compartimenti a tenuta d'aria non devono essere aperte contemporaneamente. A tale scopo deve essere installato un sistema di porte interbloccate o di allarme acustico e/o visivo.
29. In tutte le condizioni di operatività la ventilazione ad aria filtrata deve mantenere una pressione positiva rispetto alle zone circostanti di classe inferiore e garantire un efficace ricambio d'aria. Nei locali adiacenti alle diverse classi la differenza di pressione deve corrispondere a 10-15 pascal (valori indicativi). La zona a maggior rischio, ovvero l'ambiente al quale un prodotto ed i componenti puliti a contatto con il prodotto vengono direttamente esposti, deve essere particolarmente protetta. Le varie raccomandazioni concernenti la ventilazione e le differenze di pressione possono essere passibili di modifiche quando è necessario conservare materiali specifici, tra cui materiali o prodotti patogeni, altamente tossici o radioattivi oppure colture virali o batteriologiche vive. Per alcune operazioni può risultare necessario procedere ad una decontaminazione degli ambienti e al trattamento dell'aria per ricondizionare un ambiente controllato.

- 30 Occorre dimostrare che i sistemi di circolazione dell'aria non presentano rischi di contaminazione, ad es. garantendo che l'aria circoli in modo da non diffondere particelle da un operatore, una fase o una macchina del processo di produzione ad una zona a più alto rischio.
31. Deve essere installato un dispositivo di indicazione di eventuali guasti nel sistema di areazione. Tra le aree in cui la differenza di pressione è importante devono essere installati indicatori di pressione. Le differenze di pressione devono essere regolarmente rilevate o comunque documentate.

## Attrezzature

32. È vietato installare un nastro trasportatore che attraversi una zona di classe A o B e una zona di produzione di classe inferiore, a meno che il nastro stesso non sia sottoposto a sterilizzazione continua (ad es. in uno sterilizzatore a tunnel).
33. Nei limiti del possibile le attrezzature, gli accessori e gli allacciamenti devono essere progettati ed installati in modo da permetterne la manutenzione e le riparazioni rimanendo all'esterno dell'ambiente controllato. L'eventuale sterilizzazione deve essere effettuata appena possibile dopo il completo riasssemblaggio delle parti.
34. A seguito di una manutenzione delle attrezzature situate all'interno di un ambiente controllato, tale ambiente deve essere pulito, disinsettato e/o eventualmente sterilizzato prima di riavviare il processo di produzione, qualora le condizioni di pulizia prescritte non fossero state mantenute a causa dei lavori.
35. Gli impianti per il trattamento delle acque devono essere progettati, costruiti e sottoposti a manutenzione in modo tale da garantire un sicuro approvvigionamento di acqua con adeguate caratteristiche qualitative. Non devono funzionare al di sopra delle loro effettive capacità. L'acqua da iniezione deve essere prodotta, conservata e distribuita in modo da evitare la proliferazione di microbi, ad esempio mantenendola in circolazione continua ad una temperatura superiore a 70 °C.
36. Tutte le attrezzature, tra cui gli sterilizzatori, i sistemi di trattamento e filtrazione dell'aria, i filtri per aria e gas, i dispositivi per il trattamento delle acque, i sistemi di generazione, conservazione e distribuzione devono essere sottoposti a convalida e manutenzione di routine; non possono essere riutilizzati senza previa approvazione.

## Misure d'igiene

37. L'igiene degli ambienti controllati è particolarmente importante. Tali ambienti devono essere accuratamente puliti conformemente ad un programma scritto. Qualora sia necessario utilizzare disinfettanti, occorre impiegarne diversi tipi. I controlli devono essere effettuati regolarmente per rilevare l'eventuale presenza di ceppi microbici resistenti.
38. I disinfettanti e i detergenti devono essere controllati per rilevare un'eventuale contaminazione microbica; i prodotti diluiti devono essere conservati in contenitori precedentemente puliti e comunque solo per periodi limitati, se non sterilizzati. I disinfettanti e i detergenti utilizzati nelle zone di classe A e B devono essere sterilizzati prima dell'uso.

39. La fumigazione degli ambienti controllati può rivelarsi utile per ridurre la contaminazione microbica in punti inaccessibili.

## Lavorazione

40. In tutte le fasi del processo di lavorazione, comprese quelle precedenti la sterilizzazione, devono essere prese precauzioni per ridurre al minimo il rischio di contaminazione.
41. I preparati di origine microbiologica non vanno composti o confezionati in zone adibite alla lavorazione di altri prodotti medicinali, tuttavia i vaccini a base di organismi inerti o di estratti batterici, una volta inattivati, possono essere confezionati negli stessi ambienti in cui si fabbricano altri prodotti medicinali.
42. La convalida del processo di lavorazione in condizioni asettiche deve prevedere anche la simulazione del processo stesso utilizzando un terreno di coltura. In generale la forma del terreno di coltura deve corrispondere alla forma di dosaggio del prodotto. La prova di simulazione deve riprodurre il più fedelmente possibile il processo rutinario di produzione in condizioni asettiche e includere tutte le successive fasi critiche. Tale simulazione deve essere ripetuta ad intervalli prestabili e a seguito di qualsiasi importante modifica del processo di produzione o delle attrezzature. Il numero dei contenitori utilizzati per una coltura deve essere sufficiente in modo da garantire un'efficace valutazione. Per piccoli lotti, il numero di contenitori da coltura deve almeno corrispondere alle dimensioni del lotto di produzione. Il tasso di contaminazione deve essere inferiore allo 0,1% con un grado di affidabilità del 95%.
43. Le operazioni di convalida non devono compromettere i processi di fabbricazione.
44. Le fonti di approvvigionamento idrico, il trattamento delle acque e le acque trattate devono essere controllati regolarmente per rilevare eventuali contaminazioni chimiche o biologiche ed eventualmente la presenza di endotossine. I risultati di tali controlli e di qualsiasi altra misura adottata devono essere registrati.
45. Negli ambienti controllati, soprattutto nel corso di operazioni asettiche, le attività devono essere ridotte al minimo ed i movimenti del personale devono essere controllati e metodici per evitare un'eccessiva dispersione di particelle e di organismi provocata da un'attività troppo intensa. La temperatura e il tasso di umidità dell'ambiente devono essere confortevoli e adeguati all'abbigliamento del personale.
46. La contaminazione microbica delle materie prime deve essere minima. Le specifiche devono includere prescrizioni in materia di qualità microbiologica qualora i controlli ne abbiano evidenziata la necessità.
47. Negli ambienti controllati la presenza di contenitori e materiali che possono cedere fibre deve essere ridotta al minimo.
48. Se necessario devono essere adottate misure per ridurre al minimo la contaminazione da particelle del prodotto finito.
49. Dopo la fase di pulizia finale i componenti, i contenitori e le attrezzature devono essere manipolati in modo da evitare ricontaminazioni.

50. L'intervallo tra le fasi di lavaggio e asciugatura e la sterilizzazione di componenti, contenitori ed attrezzature e tra la fase di sterilizzazione e di utilizzo degli stessi deve essere minimo e limitato in funzione delle condizioni di conservazione.
51. Il periodo che intercorre tra l'inizio della preparazione di una soluzione e la sua sterilizzazione o filtrazione attraverso un filtro che trattiene i microorganismi deve essere mantenuto al minimo. Occorre stabilire un intervallo massimo ammissibile per ogni prodotto tenendo conto della sua composizione e del metodo di conservazione prescritto.
52. Prima di procedere alla sterilizzazione occorre controllare il livello di contaminazione. Occorre definire limiti di contaminazione nella fase immediatamente precedente la sterilizzazione in funzione dell'efficacia del metodo da utilizzare. Occorre eventualmente verificare l'assenza di agenti pirogeni. Tutte le soluzioni, in particolare i liquidi per infusione in contenitori di grande volume, devono passare attraverso un filtro che trattiene i microorganismi, possibilmente immediatamente prima della fase di riempimento.
53. I componenti, i contenitori, le attrezzature e qualsiasi altro oggetto necessario in un ambiente controllato dove si svolgono procedure in condizioni asettiche devono essere sterilizzati e introdotti nell'ambiente controllato attraverso sterilizzatori a doppia apertura murati nella parete, oppure con una procedura che permette egualmente di evitare contaminazioni. I gas non combustibili devono passare per filtri che trattengono i microorganismi.
54. L'efficacia di ogni nuova procedura deve essere convalidata e verificata ad intervalli prestabiliti in funzione dell'evoluzione del processo di lavorazione o qualora questo o le attrezzature subissero importanti modifiche.

## Sterilizzazione

55. Tutti i processi di sterilizzazione devono essere convalidati. Occorre prestare particolare attenzione qualora il metodo di sterilizzazione prescelto non sia descritto nella versione attuale della farmacopea europea, oppure qualora venga utilizzato per un prodotto che non sia una semplice soluzione acquosa od oleosa. Dove possibile, la sterilizzazione termica rimane il metodo di elezione. In tutti i casi il processo di sterilizzazione deve essere conforme alle autorizzazioni di commercializzazione e fabbricazione.
56. Prima di utilizzare qualsiasi metodo di sterilizzazione, occorre dimostrarne l'adeguatezza rispetto al prodotto e l'efficacia per ottenere le condizioni di sterilità desiderate in tutte le parti di ogni tipo di carico da sottoporre a lavorazione, utilizzando metodi di misurazione fisica e all'occorrenza indicatori biologici. La validità del processo deve essere verificata ad intervalli prestabiliti, comunque almeno una volta all'anno e quando le attrezzature subiscono importanti modifiche. I risultati devono essere registrati.
57. Per una sterilizzazione efficace tutto il materiale deve essere sottoposto al trattamento richiesto e il processo di lavorazione deve essere tale da garantire questo trattamento.
58. Per tutti i processi di sterilizzazione devono essere stabiliti modelli di carico convalidati.

59. Gli indicatori biologici devono essere considerati come un ulteriore metodo di controllo della condizione di sterilità. Devono essere conservati ed utilizzati conformemente alle istruzioni del fabbricante e sottoposti a controlli di qualità. L'uso di indicatori biologici impone rigorose precauzioni per evitare di trasmettere con loro la contaminazione microbica.
60. Occorre adottare un metodo chiaro per distinguere i prodotti non sottoposti a sterilizzazione da quelli sterilizzati. Ogni cestello, vassoio o altro supporto per prodotti o componenti deve recare un'etichetta che indichi chiaramente il nome della sostanza, il numero di lotto e la condizione di sterilità o non sterilità. All'occorrenza possono essere utilizzati indicatori, ad es. adesivi marcatori per autoclave, per indicare se un lotto (o una parte) è stato sottoposto ad un processo di sterilizzazione, ma questi metodi non rivelano in modo affidabile se il lotto sia effettivamente sterile.
61. I dati sulle sterilizzazioni devono essere registrati per ogni ciclo di sterilizzazione ed approvati come parte integrante della procedura di emissione del lotto di produzione.

#### *Sterilizzazione termica*

62. Ogni ciclo di sterilizzazione termica deve essere registrato su un diagramma tempo/temperatura in scala adeguata oppure ricorrendo ad altri sistemi aventi la necessaria accuratezza e precisione. La posizione delle sonde per il rilevamento della temperatura utilizzate per il monitoraggio e/o la registrazione dei dati deve essere definita precedentemente durante la convalida e all'occorrenza confrontata con un'altra sonda indipendente collocata nella stessa posizione.
63. Possono essere utilizzati anche indicatori chimici o biologici, che tuttavia non devono sostituire le misurazioni fisiche.
64. È necessario attendere che l'intero carico raggiunga la temperatura prescritta prima di procedere alla misurazione del tempo di sterilizzazione, che deve essere rilevato per ogni tipo di carico da sottoporre a lavorazione.
65. Dopo la fase ad alta temperatura di un ciclo di sterilizzazione termica, devono essere prese precauzioni per evitare di contaminare il carico sterilizzato durante il raffreddamento. Qualsiasi fluido o gas refrigerante che venga a contatto con il prodotto deve essere sterilizzato, a meno che non si dimostri di poter escludere l'utilizzo di contenitori non ermeticamente chiusi.

### *Sterilizzazione a vapore*

66. Il monitoraggio del processo deve essere effettuato controllando la temperatura e la pressione. Di norma la strumentazione di controllo deve essere indipendente da quella di monitoraggio e dai sistemi di registrazione. I sistemi automatici di controllo e monitoraggio utilizzati a tale scopo devono essere convalidati per garantire gli standard relativi ai processi critici di lavorazione. I guasti nel sistema o nel ciclo devono essere registrati automaticamente dal sistema stesso e rilevati visivamente dall'operatore. La lettura dell'indicatore indipendente di temperatura deve essere controllata regolarmente e confrontata con i dati del diagramma durante il periodo di sterilizzazione. L'utilizzo di sterilizzatori muniti di scarico sul fondo della camera potrebbe richiedere una registrazione della temperatura in questo punto durante l'intero periodo di sterilizzazione. Occorre procedere di frequente a prove di verifica della tenuta ermetica della camera qualora il ciclo preveda una fase sottovuoto.
67. Gli oggetti da sterilizzare, ad eccezione dei prodotti in contenitori sigillati, devono essere avvolti in un materiale che consenta di estrarre l'aria e di immettere il vapore, impedendo comunque la ricontaminazione dopo la sterilizzazione. Tutte le parti del carico devono essere a contatto con l'agente sterilizzante alla temperatura prescritta, per il tempo necessario.
68. Occorre garantire che il vapore utilizzato per la sterilizzazione presenti le necessarie qualità e non contenga additivi in concentrazione tale da contaminare il prodotto o le apparecchiature.

### *Sterilizzazione termica a secco*

69. Il processo utilizzato deve prevedere la circolazione dell'aria all'interno della camera con mantenimento di una pressione positiva per impedire l'afflusso di aria non sterile. L'aria deve passare attraverso un filtro HEPA. Qualora tale processo fosse finalizzato anche alla rimozione degli agenti pirogeni, devono essere effettuate prove di verifica con l'impiego di endotossine come parte del processo di convalida.

### *Sterilizzazione con radiazioni ionizzanti*

70. La sterilizzazione con radiazioni ionizzanti è utilizzata principalmente per materiali o prodotti sensibili alle alte temperature. Numerosi prodotti medicinali ed alcuni materiali di imballaggio sono sensibili alle radiazioni, pertanto questo metodo è praticabile solo quando sia sperimentalmente confermata l'assenza di eventuali effetti nocivi sul prodotto. Di norma la radiazione ultravioletta non è un metodo di sterilizzazione accettabile.
71. Durante la procedura di sterilizzazione occorre misurare la dose di radiazioni. A tale scopo si devono utilizzare indicatori dosimetrici indipendenti dall'intensità della dose che quantifichino la dose somministrata al prodotto. Occorre inserire nel carico un numero sufficiente di dosimetri collocati a giusta distanza in modo tale da garantire la presenza di almeno un dosimetro nell'irradiatore. I dosimetri in materiale plastico devono essere utilizzati solo per un periodo di tempo conforme al loro calibro. Il tasso di assorbimento dei dosimetri deve essere rilevato entro un breve intervallo di tempo dall'esposizione alle radiazioni.

72. Gli indicatori biologici possono essere utilizzati come ulteriore strumento di controllo.
73. Le procedure di convalida devono garantire che gli effetti delle variazioni di compattazione delle confezioni vengano presi in considerazione.
74. Le procedure di manipolazione delle sostanze devono impedire di confondere le sostanze irradiate con quelle non irradiate. Ogni confezione deve anche recare un marcatore colorato sensibile alle radiazioni per distinguere le confezioni sottoposte a radiazioni da quelle non irradiate.
75. La dose complessiva di radiazioni deve essere somministrata entro un periodo di tempo predeterminato.

#### *Sterilizzazione con ossido di etilene*

76. Questo metodo deve essere utilizzato solamente quando non è possibile ricorrere ad altri metodi. Durante la convalida del processo occorre dimostrare che il prodotto non subisce effetti dannosi e che le condizioni e i tempi di degassificazione permettono di ridurre qualsiasi residuo di gas o dei prodotti di reazione entro limiti considerati accettabili per il tipo di prodotto o di sostanza.
77. È essenziale garantire il contatto tra il gas e le cellule microbiche; occorre prendere precauzioni per escludere la presenza di organismi, come cristalli o proteine essicate, che potrebbero essere inglobati nella sostanza. La natura e la quantità del materiale da imballaggio può infatti incidere in modo significativo sul processo.
78. Prima di essere esposte al gas, le sostanze devono essere adattate al tasso di umidità e alla temperatura richiesti dal processo. Il tempo di adattamento deve essere determinato tenendo in considerazione l'opposta esigenza di ridurre al minimo i tempi che precedono la sterilizzazione.
79. Ogni ciclo di sterilizzazione deve essere monitorato con adeguati indicatori biologici, utilizzando un numero appropriato di sonde distribuite in tutto il carico. Le informazioni così ottenute devono essere incluse nei dati riguardanti il lotto.
80. Per ogni ciclo di sterilizzazione occorre rilevare il tempo impiegato per completare il ciclo, la pressione, la temperatura e l'umidità all'interno della camera durante il processo, la concentrazione del gas e la quantità complessiva di gas utilizzato. La pressione e la temperatura devono essere registrate durante l'intero ciclo e inserite in un diagramma. Tali dati devono far parte delle informazioni generali concernenti il lotto.
81. Dopo la sterilizzazione il carico deve essere conservato in ambiente controllato e ventilato per permettere la dispersione del gas e dei residui dei prodotti di reazione e ridurli ai livelli prestabiliti. Questo processo deve essere convalidato.

## Filtrazione dei prodotti medicinali che non possono essere sterilizzati nel loro contenitore finale

82. La sola filtrazione non è ritenuta sufficiente qualora sia possibile una sterilizzazione nel contenitore finale. Tra tutti i metodi attualmente disponibili è preferibile utilizzare la sterilizzazione a vapore. Qualora il prodotto non possa essere sterilizzato nel suo contenitore finale, le soluzioni o i liquidi possono essere filtrati utilizzando un filtro sterile con pori di dimensioni nominali pari o inferiori a 0,22 micron o con caratteristiche di ritenzione dei microorganismi almeno equivalenti per essere poi convogliati in un contenitore precedentemente sterilizzato. Filtri di questo genere possono rimuovere quasi tutti i batteri e le muffe, ma non tutti i virus o microplasmi. Occorre pertanto valutare l'opportunità di integrare il processo di filtrazione con un parziale trattamento termico.
83. Considerando i potenziali ulteriori rischi che comporta il metodo di filtrazione rispetto ad altri processi di sterilizzazione, potrebbe risultare opportuna una seconda filtrazione con un altro filtro sterile a ritenzione di microorganismi, immediatamente prima della fase di riempimento. La filtrazione sterile definitiva deve essere effettuata quanto più vicino possibile al punto di riempimento.
84. La quantità di fibre che può essere rilasciata dai filtri deve risultare minimale.
85. Prima dell'uso, occorre verificare l'integrità dei filtri sterilizzati che deve essere confermata immediatamente dopo l'uso con un metodo adeguato, ad es. con un saggio al punto di gorgogliamento, o un test del flusso diffusivo o della pressione. Il tempo necessario per filtrare un volume noto di soluzione sfusa e la differenza di pressione da applicare al filtro devono essere definiti durante la convalida; gli eventuali scostamenti significativi rispetto a questi valori durante il normale processo di routine devono essere registrati ed esaminati attentamente. I dati riguardanti il lotto devono includere anche queste informazioni. L'integrità dei filtri per il gas e l'aria in punti critici deve essere confermata dopo l'uso. L'integrità degli altri filtri deve essere confermata ad intervalli opportuni.
86. Un filtro non deve essere utilizzato per più di una giornata di lavoro, a meno che ne sia stato convalidato l'uso prolungato.
87. Il filtro non deve alterare il prodotto eliminandone alcuni ingredienti o cedendo sostanze.

## *Operazioni finali sui prodotti sterili*

88. I contenitori devono essere chiusi con metodi idonei e convalidati. I contenitori sigillati per fusione, ad es. le ampolle in vetro o in plastica, devono essere sottoposti a prove di integrità al 100%. L'integrità degli altri tipi di contenitore deve essere controllata a campione seguendo procedure adeguate.
89. I contenitori sigillati sottovuoto devono essere controllati dopo un intervallo di tempo adeguato e prestabilito.

90. I contenitori dei prodotti per somministrazione parenterale già riempiti devono essere esaminati singolarmente per rilevare eventuali contaminazioni o altri difetti. Se l'indagine viene effettuata visivamente, occorre garantire un'illuminazione ed un ambiente circostante adeguati e controllati. Gli operatori addetti al controllo visivo devono superare ad intervalli regolari una visita oculistica, anche portando occhiali, e devono poter interrompere di frequente le operazioni di controllo. Con altri metodi di controllo, occorre convalidare il processo e controllare la funzionalità delle apparecchiature ad intervalli regolari. Tutti i risultati devono essere registrati.

## **Controllo della qualità**

91. Il test di sterilità effettuato sul prodotto finito deve essere considerato solamente come l'ultimo di una serie di misure di controllo per garantire la sterilità del prodotto. Questo test deve essere convalidato per ogni singolo tipo di prodotto.
92. Nei casi in cui l'emissione del prodotto è autorizzata in base a diversi parametri, occorre prestare particolare attenzione alla convalida e al monitoraggio dell'intero processo di fabbricazione.
93. I campioni prelevati per controllare la sterilità devono essere rappresentativi dell'intero lotto, ma devono includere in particolare campioni prelevati da parti del lotto ritenute a maggior rischio di contaminazione, ad es.:
- a) per i prodotti confezionati in condizioni asettiche i campioni devono includere contenitori riempiti all'inizio e alla fine del lotto e dopo ogni intervento significativo,
  - b) per i prodotti sottoposti a sterilizzazione termica nel loro contenitore finale, occorre considerare l'eventualità di prelevare campioni nella parte potenzialmente più fredda dell'intero carico.



## **ALLEGATO 2 FABBRICAZIONE DI MEDICINALI BIOLOGICI AD USO DEGLI ESSERI UMANI**

### **Scopo**

Campo di applicazione: i medicinali biologici possono essere classificati, in gran parte, in base al loro metodo di fabbricazione, poiché su di esso poggia la formulazione delle rispettive norme di controllo. Rientrano nel campo di applicazione del presente allegato i medicinali biologici preparati con i metodi seguenti (<sup>1</sup>):

- a) Colture microbiche, ad eccezione di quelle ottenute con le tecniche dell'r-DNA;
- b) Colture microbiche e cellulari, comprese quelle ottenute con la tecnica del DNA ricombinante o con quella dell'ibridoma;
- c) Estrazione da tessuti biologici;
- d) Propagazione di agenti vivi in embrioni o in animali.

(Non tutti i punti del presente allegato si applicano necessariamente ai prodotti della categoria a)).

*Nota:*

*Nella presente guida si è tenuto conto dei requisiti generali proposti dall'OMS per quanto riguarda gli stabilimenti di produzione e i laboratori di controllo.*

La presente guida non contiene i requisiti relativi a categorie specifiche di prodotti biologici, per i quali si rinvia ad altre guide pubblicate dal CPMP (Comitato per le specialità medicinali), tra cui quella sugli anticorpi monoclonali e quella sui prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante ("La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea", volume III).

### **Principio generale**

Per la produzione dei medicinali biologici è necessario tener conto della natura particolare dei prodotti e dei processi. Il modo in cui i medicinali biologici sono prodotti, controllati e somministrati richiede particolari precauzioni.

---

(<sup>1</sup>) I medicinali biologici fabbricati con tali metodi comprendono: vaccini, immunosieri, antigeni, ormoni, citochine, enzimi ed altri prodotti di fermentazione (compresi gli anticorpi monoclonali ed i prodotti ottenuti con le tecniche dell'r-DNA)

A differenza dei medicinali tradizionali, che vengono riprodotti mediante metodi chimici e fisici che consentono un elevato grado di costanza di caratteristiche, i medicinali biologici sono fabbricati con processi e materiali biologici, quali colture di cellule o prelievo di materiale da organismi viventi, il che comporta un certo grado di variabilità anche nella categoria e nel tipo dei prodotti ottenuti. Inoltre i materiali impiegati in tali colture costituiscono buoni substrati per la crescita di contaminanti microbici.

Il controllo dei medicinali biologici in genere richiede l'applicazione di tecniche di analisi biologiche che presentano un maggior grado di variabilità rispetto ai metodi fisico-chimici. Per i medicinali biologici, pertanto, assumono particolare importanza i controlli in fase di lavorazione.

## Personale

1. Tutto il personale (compreso quello incaricato della pulizia, della manutenzione e del controllo della qualità) che lavora in settori in cui vengono fabbricati medicinali biologici deve ricevere una formazione supplementare riguardante in modo specifico il tipo di lavoro da svolgere in relazione ai prodotti fabbricati. Detto personale deve seguire adeguati corsi d'igiene e di microbiologia.
2. Le persone responsabili della produzione e del controllo della qualità dovrebbero possedere una formazione adeguata in determinate discipline scientifiche, quali batteriologia, biologia, biometria, chimica, medicina, farmacia, farmacologia, virologia, immunologia e veterinaria nonché un'adeguata esperienza pratica che consenta di esercitare le funzioni gestionali nel ramo loro affidato.
3. Per la sicurezza del prodotto è necessario tener conto dello stato immunologico del personale. Tutte le persone impiegate nella produzione, nella manutenzione, nella sperimentazione e nella cura degli animali (nonché gli ispettori) devono essere vaccinate, se necessario, con vaccini specifici ed essere sottoposte a regolari controlli sanitari. Oltre al caso ovvio di esposizione del personale ad agenti infettivi, tossine o allergeni, è necessario evitare il rischio che un lotto di produzione venga contaminato da tali agenti. In generale, all'interno dei locali di produzione non devono essere ammessi visitatori.
4. Qualora nello stato immunologico dei membri del personale vengano riscontrati cambiamenti che possono avere effetti negativi sulla qualità del prodotto, le persone interessate devono cessare di lavorare nell'area di produzione. Tutto il personale preposto alla fabbricazione del vaccino BCG e dei prodotti a base di tubercolina deve essere sottoposto a regolare controllo dello stato immunologico o a periodiche radiografie del torace.

5. Nel corso di una giornata lavorativa, il personale deve evitare di passare da locali con possibile esposizione ad organismi viventi o ad animali a locali in cui vengono trattati altri prodotti o organismi diversi; qualora tale passaggio fosse inevitabile, il personale interessato deve applicare misure di decontaminazione chiaramente definite, che comprendano il cambio di abiti e di scarpe e, se necessario, la doccia.

## Locali ed Apparecchiature

6. Il grado di controllo ambientale della fabbrica in merito alla contaminazione di particelle o di virus deve essere adeguato al particolare tipo di prodotto e alla fase di produzione, tenendo conto del grado di contaminazione del materiale di partenza e del rischio per il prodotto finito.
7. Per evitare la contaminazione tra diversi medicinali biologici, in particolare nelle fasi di produzione in cui vengono impiegati organismi viventi, è necessario applicare precauzioni supplementari riguardanti i locali e gli impianti (ad es. impiego di locali e di impianti dedicati, campagne di produzione e sistemi a ciclo chiuso). La natura del prodotto ed il tipo di apparecchiature utilizzate determineranno il grado di segregazione necessario per evitare contaminazioni crociate.
8. Come principio la produzione del vaccino BCG e il trattamento degli organismi viventi impiegati nella fabbricazione di prodotti a base di tubercolina devono avvenire in locali adibiti esclusivamente a tale scopo.
9. Devono essere impiegati locali dedicati anche per il trattamento del Bacillus anthracis, del Clostridium botulinum e del Clostridium tetani fino al termine del processo di inattivazione.
10. Il sistema di campagne di produzione può essere utilizzato per altri organismi sporigeni, a condizione che i locali siano impiegati esclusivamente per quel gruppo di prodotti e che non venga trattato più di un prodotto alla volta.
11. Per taluni prodotti, quali anticorpi monoclonali e specialità preparate con le tecniche dell'r-DNA, può essere ammessa la produzione simultanea nello stesso reparto con l'impiego di sistemi di biofermentatori a ciclo chiuso.
12. Le fasi di lavorazione post-raccolta possono essere svolte simultaneamente nello stesso reparto di produzione, purché vengano prese le necessarie precauzioni per evitare la contaminazione crociata; per vaccini uccisi e tossoidi tale tipo di lavorazione deve essere ammessa soltanto dopo l'inattivazione della coltura o dopo la detossificazione.
13. Per il trattamento di prodotti sterili devono essere impiegate aree a pressione positiva; tuttavia, per ragioni di confinamento, è permessa una pressione negativa in determinate zone di esposizione di germi patogeni.

I locali a pressione negativa o le cabine di sicurezza usati per il trattamento asettico di microrganismi patogeni devono essere circondati da una zona sterile a pressione positiva.

## ■ Allegato 2 Fabbricazione di medicinali biologici ad uso degli esseri umani \_\_\_\_\_

14. Gli impianti di filtrazione devono servire esclusivamente il reparto di lavorazione interessato e i locali in cui si trattano organismi patogeni devono essere esclusi dal sistema di riciclo dell'aria.
15. La planimetria e il progetto dei locali e degli impianti di produzione devono consentire la massima pulizia e decontaminazione (ad es. per fumigazione). L'idoneità delle procedure di pulizia e di decontaminazione devono essere convalidate.
16. Le attrezzature da usare durante la manipolazione di organismi viventi devono essere tali da mantenere le colture allo stato puro impedendo che vengano contaminate da sorgenti esterne durante la lavorazione.
17. I tubi, le valvole e i filtri di ventilazione devono essere facili da pulire e da sterilizzare; è opportuno promuovere l'impiego di sistemi di "pulitura sul posto" e di "sterilizzazione sul posto"; le valvole dei recipienti di fermentazione devono essere completamente sterilizzabili al vapore, mentre i filtri di presa d'aria devono essere idrofobi e convalidati per la durata prevista.
18. I principali sistemi di contenimento devono essere a perfetta tenuta e devono essere controllati per evidenziare che non vi è alcun rischio di perdite.
19. Gli effluenti suscettibili di contenere microrganismi patogeni devono essere efficacemente decontaminati.
20. Data la variabilità dei prodotti e dei processi biologici, taluni additivi o ingredienti devono essere misurati o pesati durante il processo di produzione (ad es. i tamponi); in tal caso, possono essere tenute nella zona di produzione piccole scorte di tali sostanze.

## Stabulazione e cura degli animali

21. Per la fabbricazione di numerosi prodotti biologici vengono usati animali, ad esempio le scimmie per il vaccino antipolio, i cavalli e le capre per gli antiveneni dei serpenti, i conigli, i topi e i criceti per il vaccino antirabbico e i cavalli per la sierogonadotropina. Inoltre, gli animali sono impiegati anche per i controlli di qualità della maggior parte dei sieri e dei vaccini, ad es. i topi per il vaccino contro la pertosse, i conigli per la pirogenicità e le cavie per il vaccino BCG.
22. I requisiti generali per la stabulazione, la cura e la quarantena degli animali sono previsti dalla direttiva 86/609/CEE. I locali adibiti a stabulazione degli animali impiegati per la produzione e per il controllo di prodotti biologici devono essere separati dai locali di produzione e di controllo. Lo stato di salute degli animali da cui si ricava materiale di partenza e di quelli usati per il controllo di qualità e per le prove di sicurezza deve essere controllato e registrato. Il personale che lavora in questi reparti deve disporre di indumenti speciali e di appositi spogliatoi. Nei casi in cui vengono usate le scimmie sono richieste precauzioni speciali, conformemente alle attuali disposizioni dell'OMS per le sostanze biologiche (WHO Requirements for Biological Substances No 7).

## Documentazione

23. Per le specifiche di talune materie prime biologiche può essere richiesta anche la documentazione relativa alla fonte, al luogo di origine, al metodo di fabbricazione e ai controlli effettuati, soprattutto quelli microbiologici.
24. Sono normalmente richieste le specifiche per i prodotti intermedi e per i medicinali biologici sfusi.

## Produzione

### *Materie prime*

25. È necessario che la fonte, il luogo di origine e l'idoneità delle materie prime siano chiaramente definiti; qualora i saggi necessari fossero di lunga durata, può essere permesso trattare la sostanza di partenza prima di disporre dei risultati delle prove, purché il rilascio del prodotto finito sia condizionato ai risultati soddisfacenti delle suddette prove.
26. Nei casi in cui è richiesta la sterilizzazione della materia prima, essa dovrebbe essere effettuata, se possibile, termicamente; se necessario, per inattivare materiale biologico possono anche essere usati altri metodi purché adeguati (ad es. irraggiamento).

### *Sistema di lotti di semenze e di banche di cellule*

27. Al fine di evitare modificazione indesiderate delle proprietà che possono derivare da subcolture ripetute o a generazioni multiple, la produzione di medicinali biologici ottenuti da colture microbiche o cellulari o da propagazione in embrioni e in animali deve essere effettuata impiegando un sistema di lotti di semenze e di banche di cellule, madri e di lavoro.
28. Il numero di generazioni (duplicazioni, passaggi) tra il lotto di semenze o la banca di cellule e il prodotto finito deve corrispondere ai dati del fascicolo dell'autorizzazione all'immissione in commercio; il passaggio al processo industriale non deve alterare tale relazione fondamentale.
29. I lotti di semenze e le banche di cellule devono essere adeguatamente caratterizzati e sottoposti alla prova dei contaminanti; è opportuno dimostrare inoltre la costanza delle caratteristiche e della qualità su lotti successivi del prodotto. I lotti di semenze e le banche di cellule devono essere definiti, conservati e impiegati in modo da ridurre al minimo i rischi di contaminazione o di alterazione.
30. La creazione dei lotti di semenze e delle banche di cellule deve avvenire in ambiente adeguatamente controllato, al fine di proteggere tali lotti e tali banche ed eventualmente di tutelare il personale addetto alla loro manipolazione. Durante la creazione del lotto di semenze o della banca di cellule nessun altro materiale vivente o infettivo (ad es. virus, linee o ceppi cellulari) deve essere manipolato nello stesso reparto o dalle stesse persone.

## ■ Allegato 2 Fabbricazione di medicinali biologici ad uso degli esseri umani \_\_\_\_\_

31. La stabilità e la riconciliazione dei lotti e delle banche devono essere documentate; i contenitori per la conservazione devono essere chiusi ermeticamente, adeguatamente etichettati e mantenuti a temperatura opportuna; in caso di celle frigorifere, tale temperatura deve essere registrata continuamente, mentre in caso di azoto liquido, essa deve essere controllata adeguatamente; è opportuno registrare qualsiasi deviazione dai limiti fissati e qualsiasi misura correttiva adottata.
32. La manipolazione del materiale deve essere riservata solo a personale autorizzato, sotto la sorveglianza di un responsabile; l'accesso al materiale immagazzinato deve essere controllato; lotti di semenze o banche di cellule diversi devono essere conservati in modo da evitare eventuali confusioni o rischi di contaminazione incrociata; è preferibile subdividere i lotti di semenze e le banche di cellule e conservare le parti in luoghi diversi, al fine di ridurre al minimo il rischio di perdita totale.
33. Tutti i contenitori di banche di cellule e di lotti di semenze, siano essi madri o di lavoro, devono essere trattati in modo identico durante la conservazione, dopo di che i contenitori non devono più essere rimessi nello stock.

### *Criteri operativi*

34. Per gli agenti di coltura è opportuno che sia dimostrata la proprietà di aumentare la crescita.
35. L'aggiunta di sostanze o di colture in fermentatori o in recipienti di altro tipo e il prelievo di campioni devono avvenire sotto stretto controllo, onde assicurare la continua assenza di agenti contaminanti e il corretto collegamento dei contenitori.
36. Le operazioni di centrifugazione e di miscelazione di prodotti devono essere adeguatamente confinate, al fine di evitare la propagazione di organismi viventi da parte degli aerosoli eventualmente generati nel corso di tali processi.
37. Gli agenti intermedi devono essere, se possibile, sterilizzati in situ. Per la normale aggiunta di gas, acidi o alcali, agenti antischiuma, ecc. nei fermentatori si devono impiegare, se se possibile, filtri sterilizzanti "in-line".
38. Si deve porre debita attenzione nella convalida di tutti i sistemi applicati per l'eliminazione o l'inattivazione di virus (vedi note orientative CSM).
39. Nei casi in cui l'inattivazione o l'eliminazione dei virus vengono effettuate durante la fabbricazione, è opportuno adottare adeguate misure onde evitare la ricontaminazione dei prodotti trattati da parte di quelli non trattati.
40. Una ampia gamma di apparecchiature è impiegata per la cromatografia e, come norma, tali apparecchiature devono essere utilizzate per la purificazione di un solo prodotto e devono essere sterilizzati o sanitizzate tra un lotto e l'altro; deve essere evitato l'impiego delle stesse apparecchiature per diverse fasi della lavorazione; devono essere definiti i criteri di ammissione, la durata di vita e il metodo di disinfezione o di sterilizzazione delle colonne.

## Controllo della qualità

41. I controlli in fase di lavorazione sono particolarmente importanti al fine di garantire la costanza qualitativa dei medicinali biologici; di essi, quelli che sono fondamentali per la qualità (ad es. eliminazione dei virus) e che non possono essere effettuati sul prodotto finito devono essere effettuati in una fase appropriata della produzione.
42. Può essere necessario conservare, in condizioni adeguate e in quantità sufficiente, campioni di prodotti intermedi, al fine di permettere la ripetizione o la conferma di determinati controlli di lotti.
43. Per i processi di produzione per cui è necessario un controllo continuo (ad es. per la fermentazione), tali dati devono essere inseriti nella documentazione di controllo del lotto.
44. In caso di coltura continua, si deve tenere conto in modo particolare dei requisiti sul controllo della qualità relativi a tale metodo.



## **ALLEGATO 3 COMPLEMENTO DI ORIENTAMENTI PER LA FABBRICAZIONE DEI RADIOFARMACI**

### **Principio generale**

La fabbricazione e la manipolazione dei radiofarmaci è potenzialmente pericolosa. I tipi di radiazioni emesse e il tempo di dimezzamento degli isotopi radioattivi sono parametri che contribuiscono alla definizione del livello di rischio. Particolare attenzione deve essere posta nella prevenzione di una contaminazione crociata, della ritenzione di contaminanti dei radionuclidi, e nell'eliminazione dei rifiuti. Può essere necessaria anche una particolare attenzione in considerazione del fatto che i lotti dei radiofarmaci sono spesso di piccole dimensioni. Dato il breve tempo di dimezzamento alcuni radiofarmaci sono rilasciati prima del completamento di determinate prove di controllo di qualità. In questo caso assume particolare importanza la valutazione continua della validità del sistema di assicurazione di qualità.

*Nota:*

*Tale fabbricazione deve soddisfare anche i requisiti stabiliti nelle direttive EURATOM che fissano le norme fondamentali relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti e devono inoltre soddisfare altre eventuali specifiche stabilite a livello nazionale.*

### **Personale**

1. Tutto il personale (compreso il personale addetto alle pulizie e alla manutenzione) occupato in zone di fabbricazione di sostanze radioattive deve seguire una appropriata formazione per questo tipo di prodotti. Nella fattispecie, il personale deve essere adeguatamente informato e formato sulla protezione contro le radiazioni.

### **Locali ed apparecchiature**

2. Le sostanze radioattive devono essere conservate, lavorate, confezionate e controllate in strutture dedicate e destinate a questo unico scopo. Gli impianti utilizzati per la fabbricazione devono essere riservati ai radiofarmaci.
3. Al fine di contenere le radioattività, la pressione atmosferica deve essere più bassa nei locali nei quali i radiofarmaci risultano esposti rispetto alle zone circostanti. È tuttavia necessario proteggere i radiofarmaci da una contaminazione dall'ambiente circostante.

## ■ Allegato 3 Complemento di orientamenti per la fabbricazione dei radiofarmaci

4. Per i prodotti sterili la zona nella quale i prodotti o i contenitori possono essere esposti deve rispondere ai requisiti ambientali descritti nel supplemento che riguarda i prodotti sterili. A tal fine può essere necessario prevedere nell'ambiente di lavoro un'aria filtrata a flusso laminare HEPA oppure un sistema di compartimenti a tenuta d'aria. Per soddisfare a questi requisiti possono risultare necessari ambienti di lavoro in contenimento totale. Essi devono essere ubicati in un ambiente che risponda per lo meno alla classe D.
5. L'aria estratta dalle zone nelle quali vengono manipolate sostanze radioattive non deve essere rimessa in circolo; gli scarichi d'aria devono essere allocati in modo da evitare ogni possibile contaminazione dell'ambiente con particelle e gas radioattivi.

Deve essere previsto un sistema che eviti che l'aria entri nelle zone pulite attraverso dotti di estrazione, per esempio quando non è in funzione il ventilatore di estrazione.

## Produzione

6. È necessario evitare la produzione di diverse sostanze radioattive nello stesso ambiente di lavoro e contemporaneamente, e ciò al fine di minimizzare i rischi di contaminazione crociata o di frammischiamento.
7. La convalida del processo di fabbricazione, i controlli in corso di fabbricazione e il controllo dei parametri di fabbricazione e dell'ambiente risultano particolarmente rilevanti se si deve decidere sull'opportunità di accettare o respingere un lotto o una sostanza prima del completamento di tutte le prove.

## Controllo della qualità

8. Anche se i medicinali devono essere distribuiti prima del completamento di tutte le prove, non viene meno l'esigenza di una decisione documentata presa dalla persona qualificata in merito alla conformità del lotto. In questo caso è necessaria una procedura scritta nella quale siano riportati tutti i dati di produzione e di controllo della qualità che devono essere presi in considerazione prima della distribuzione della partita. E' necessaria anche una procedura che descriva le misure che saranno prese dalla persona qualificata qualora dopo la distribuzione della partita i risultati delle prove fossero insoddisfacenti.
9. Fatte salve eventuali indicazioni contrarie contenute nell'autorizzazione di immissione sul mercato, è necessario conservare campioni di riferimento di ogni partita.

## Distribuzione e ritiro

10. Devono essere conservati gli elenchi della distribuzione al minuto e deve essere prevista una procedura che descriva le misure eventualmente prese per bloccare l'utilizzazione dei radiofarmaci difettosi. Le operazioni di ritiro devono avvenire in tempi molto brevi.

## **ALLEGATO 4 FABBRICAZIONE DI MEDICINALI VETERINARI DIVERSI DA QUELLI AD AZIONE IMMUNOLOGICA**

*Nota:*

*il presente allegato riguarda tutti i medicinali veterinari disciplinati dalla direttiva 81/851/CEE e diversi da quelli ad azione immunologica, che formano oggetto di un allegato a parte.*

### **Produzione di premiscele per alimenti medicati**

Ai fini del presente allegato,

- per *alimento medicamentoso* s'intende qualsiasi miscela di medicinali veterinari e di alimenti pronta per la vendita e destinata all'alimentazione degli animali senza ulteriore trattamento, date le sue proprietà curative, preventive o altre in quanto medicinale, ai sensi dell'articolo 1(2) della direttiva 65/65/CEE;
  - per *premiscela* per alimenti medicamentosi s'intende qualsiasi medicinale veterinario preparato in anticipo e destinato alla fabbricazione di alimenti medicamentosi.
1. Per fabbricare premiscele per alimenti medicamentosi è necessario impiegare grandi quantità di sostanze vegetali suscettibili di attirare insetti e roditori; i locali adibiti a tale scopo devono pertanto essere strutturati, attrezzati e utilizzati in modo da ridurre al minimo questo rischio (punto 3.4) e devono essere sottoposti a regolari controlli.
  2. Dato che durante la produzione del prodotto sfuso per premiscele viene generata una grande quantità di polvere, è necessario adottare misure specifiche per evitare la contaminazione crociata e per facilitare la pulizia (punto 3.14), ad esempio applicando, se possibile, sistemi di trasporto chiusi e dispositivi di aspirazione della polvere, senza trascurare la pulizia periodica dei locali di produzione.
  3. Le operazioni suscettibili di diminuire la stabilità dei principi attivi (ad es. l'uso di vapore per la produzione di compresse) devono essere svolte in maniera uniforme da un lotto all'altro.
  4. È opportuno che le premiscele siano fabbricate in aree adibite esclusivamente a tale scopo, possibilmente separate dall'impianto di produzione principale; tali aree devono inoltre essere circondate da una zona tampone, al fine di ridurre al minimo il rischio di contaminare altre aree di produzione.

## Fabbricazione di ectoparassiticidi

5. In deroga del punto 3.6, gli ectoparassiticidi ad uso esterno per animali, pur essendo medicinali veterinari, possono essere fabbricati con campagne di produzione in locali destinati ai pesticidi, fatta salva l'autorizzazione all'immissione in commercio; in tali locali tuttavia non devono essere prodotte altre categorie di medicinali veterinari.
6. È opportuno applicare metodi di pulizia adeguati e convalidati al fine di prevenire la contaminazione crociata e adottare misure atte a garantire il corretto stocaggio del medicinale veterinario conformemente a quanto indicato nella linea guida.

## Fabbricazione di medicinali veterinari a base di penicilline

7. L'impiego delle penicilline in campo veterinario non presenta gli stessi rischi di ipersensibilità di quello ad uso degli esseri umani. Nonostante alcuni casi di allergia alla penicillina siano stati constatati in cavalli e cani, vi sono altre sostanze tossiche per determinate specie, ad es. gli antibiotici ionofori per i cavalli. Benché sia preferibile che tali prodotti vengano fabbricati in locali adibiti esclusivamente a tale scopo (punto 3.6), si può ammettere che la loro fabbricazione avvenga in reparti riservati alla produzione di medicinali veterinari, purché vengano adottate tutte le misure necessarie ad evitare la contaminazione crociata e ad eliminare ogni rischio per la sicurezza degli operatori, conformemente a quanto indicato nella linea guida. In tal caso, i prodotti a base di penicillina dovrebbero essere fabbricati con campagne di produzione, a seguito delle quali devono essere applicati sistemi di pulizia e di decontaminazione adeguati e convalidati.

## Conservazione dei campioni (punto 1.4 vii e punto 6.14)

8. Anche se, evidentemente, non è possibile che i produttori conservino campioni di tutti i lotti, nella loro confezione finale, dato l'eccessivo volume di taluni di essi, in particolare le premiscele, essi devono assicurare che vengano prelevati e conservati sufficienti campioni rappresentativi, conformemente a quanto indicato nella linea guida.
9. In ogni caso, il recipiente usato per la conservazione deve essere dello stesso materiale del contenitore in cui il prodotto è stato messo in commercio.

## Medicinali veterinari sterili

10. Previo consenso delle autorità competenti, i medicinali veterinari sterilizzati in fase finale possono essere fabbricati in aree pulite di grado inferiore a quello richiesto nell'allegato sui "preparati sterili", ma non inferiore al grado D.

## **ALLEGATO 5 PRODUZIONE DI MEDICINALI VETERINARI AD AZIONE IMMUNOLOGICA**

### **Principio generale**

La fabbricazione dei medicinali veterinari ad azione immunologica presenta caratteristiche particolari che non devono essere trascurate nell'applicazione e nella valutazione del sistema di garanzia della qualità.

A causa dell'elevato numero delle specie animali e dei relativi agenti patogeni, i prodotti da fabbricare sono estremamente vari, ma la quantità per ogni tipo è spesso limitata, per cui in generale vengono fabbricati con campagne di produzione. Inoltre, dato il tipo particolare di fabbricazione (colture, assenza di sterilizzazione finale, ecc.), tali prodotti richiedono particolari misure di protezione contro la contaminazione e la contaminazione crociata. È necessario inoltre che sia protetto l'ambiente, soprattutto se vengono usati agenti biologici patogeni o esotici, e il personale, particolarmente in caso di impiego di agenti biologici patogeni per l'uomo.

Tenuto conto di tali fattori, del carattere estremamente variabile di questo tipo di medicinali e del fatto che, in particolare, le prove sul controllo della qualità del prodotto finale non sono del tutto adeguate a fornire sufficienti informazioni sulle specialità, risulta che il sistema di garanzia della qualità è della massima importanza. È indispensabile, pertanto, controllare costantemente che siano soddisfatti tutti i requisiti delle norme di buona fabbricazione e che siano seguiti quelli della presente guida; è necessario, in particolare, che siano severamente valutati i dati raccolti dal controllo dei vari elementi delle norme di buona fabbricazione (apparecchiature, locali, prodotto, ecc.) e che siano formulate decisioni adeguate, seguite da azioni appropriate.

### **Personale**

1. Tutto il personale (compreso quello incaricato della pulizia e della manutenzione) impiegato in settori in cui vengono fabbricati prodotti ad azione immunologica deve ricevere una formazione generale in igiene e in microbiologia ed una formazione specializzata sui prodotti con cui sarà a contatto.
2. I dirigenti devono possedere una formazione adeguata almeno in alcuni dei settori seguenti: batteriologia, biologia, biometria, chimica, immunologia, medicina, parassitologia, farmacia, farmacologia, virologia e veterinaria e devono possedere adeguate nozioni di protezione ambientale.

## ■ Allegato 5 Produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica

---

3. Il personale deve essere protetto contro il rischio di infezione da parte degli agenti biologici impiegati nella produzione. In caso di agenti biologici la cui azione nociva per gli esseri umani è nota, devono essere adottate misure atte a prevenire l'infezione del personale a contatto con tali agenti o con animali di laboratorio.

Se del caso, il personale deve essere vaccinato e sottoposto ad esame medico.

4. Devono essere prese adeguate misure al fine di evitare che agenti biologici siano inavvertitamente portati fuori dall'impianto di produzione dal personale; tali misure dipendono dal tipo di agente biologico e possono comprendere l'obbligo di cambiare tutti gli abiti e di fare la doccia prima di uscire dal locale di produzione.
5. Per i medicinali ad azione immunologica, il rischio di contaminazione o di contaminazione crociata è particolarmente importante.

Per evitare la *contaminazione* da parte del personale devono essere adottate misure e procedure atte ad assicurare che durante le diverse fasi della produzione vengano indossati adeguati abiti protettivi.

Per evitare la *contaminazione crociata* da parte del personale addetto alla produzione, devono essere adottate misure e procedure atte a garantire che nessun membro del personale passi da un locale all'altro senza essersi assicurato di aver eliminato ogni rischio di contaminazione. Nell'arco di una giornata lavorativa, nessun membro del personale deve passare da zone con possibile contaminazione da organismi viventi o da locali in cui sono alloggiati animali a reparti in cui vengono trattati altri prodotti o organismi; qualora tale passaggio fosse inevitabile, devono essere applicate determinate procedure di decontaminazione, tra cui il cambio degli abiti e delle scarpe ed eventualmente la doccia.

Non devono essere considerati a rischio di contaminazione i membri del personale che entrano in un locale confinato in cui gli organismi non sono stati trattati a circuito aperto durante le ultime dodici ore, per controllare colture in recipienti a superficie decontaminata, purché tali organismi non siano esotici.

## Locali

6. I locali dovrebbero essere progettati in modo da poter controllare tanto il rischio per il prodotto quanto quello per l'ambiente.

A tale scopo è opportuno fare uso di sistemi di confinamento e di aree pulite, pulite/confinate o controllate.

7. Gli agenti biologici vivi devono essere trattati in aree confinate, il cui grado di confinamento deve dipendere dalla patogenicità del microrganismo e dal fatto che sia classificato o meno come esotico. (Sono di applicazione anche altre disposizioni legislative, quali la 90/219/CEE e la 90/220/CEE).
8. Gli agenti biologici inattivati devono essere trattati in aree pulite, come pure le cellule non infette isolate da organismi pluricellulari e, in taluni casi, i terreni sterilizzati per filtrazione.

9. Le operazioni a circuito aperto in cui intervengono prodotti o componenti non sterilizzati devono essere effettuate all'interno di una stazione di lavoro a flusso d'aria laminare (grado A) in un'area di tipo B.
10. Ogni altra operazione in cui intervengano agenti biologici (controllo della qualità, servizi di ricerca e di diagnosi, ecc.) deve essere adeguatamente confinata e separata se le operazioni di produzione sono effettuate nello stesso edificio. Il grado di confinamento deve dipendere dalla patogenicità dell'agente biologico e dal fatto che sia classificato o meno come esotico. Dato che le attività diagnostiche comportano il rischio di introdurre organismi altamente patogeni, in questo caso il grado di confinamento deve essere adeguato al pericolo. Talvolta è necessario confinare anche le attività di controllo o di altro tipo, se svolte in edifici vicinissimi a quelli adibiti alla produzione.
11. I locali di confinamento devono essere facili da disinsettare e devono presentare le caratteristiche seguenti:
  - a) assenza di scarico d'aria diretto verso l'esterno;
  - b) ventilazione con aria a pressione negativa. L'aria deve essere aspirata attraverso filtri HEPA, non deve essere fatta circolare in nessun altro locale e prima di ritornare in quello di partenza deve ripassare attraverso filtri HEPA (quest'ultima operazione è generalmente effettuata dal normale impianto HEPA per il locale). La circolazione dell'aria tra aree diverse può essere ammessa a condizione di farla passare attraverso due dispositivi di scarico HEPA, il primo dei quali dotato di controllo continuo di corretto funzionamento, e a patto che si disponga di adeguate misure di emergenza per lo scarico dell'aria in caso di arresto del filtro;
  - c) L'aria dei locali in cui si trattano organismi esotici deve essere scaricata attraverso 2 gruppi di filtri HEPA in serie e quella delle aree di produzione non deve essere rimessa in circolazione;
  - d) un sistema di raccolta e di disinfezione degli effluenti liquidi, compresi i condensati derivanti da sterilizzatori, biogeneratori, ecc.. I rifiuti solidi, comprese le carcasse di animali, devono essere disinsettati, sterilizzati o inceneriti, a seconda dei casi. I filtri infetti devono essere eliminati con metodi sicuri;
  - e) spogliatoi progettati e impiegati come un compartimento a tenuta d'aria e dotati di impianti di lavaggio o di docce, a seconda dei casi. La differenza di pressione dell'aria deve essere tale da non generare correnti d'aria tra i locali di lavoro e l'ambiente esterno e da non provocare alcun rischio di contaminazione degli abiti da indossare al fuori di tale zona;
  - f) un sistema a tenuta d'aria per il passaggio di apparecchiature, costruito in modo da escludere ogni flusso di aria contaminata tra il locale e l'ambiente esterno e ogni rischio di contaminazione delle attrezzature all'interno del compartimento, che deve avere dimensioni tali da permettere di decontaminare efficacemente la superficie dei materiali che la attraversano; è opportuno prevedere un temporizzatore da collegare al dispositivo di comando della porta, al fine di garantire una durata di decontaminazione sufficiente;

## ■ Allegato 5 Produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica

---

- g) in molti casi, un'autoclave di separazione a doppia porta per l'eliminazione sicura dei materiali di scarto e l'introduzione di oggetti sterili.
12. I sistemi di passaggio del materiale e gli spogliatoi devono essere dotati di congegni che impediscano l'apertura di più di una porta alla volta; gli spogliatoi dovrebbero essere dotati di sistemi di filtrazione dell'aria dello stesso tipo di quelli del locale di lavoro e di dispositivi di aspirazione per generare un'adeguata circolazione dell'aria, indipendente da quella della zona di lavoro; le cabine di passaggio del materiale devono essere generalmente aerate allo stesso modo, per quanto possano essere ammesse anche cabine non aerate o dotate esclusivamente di sistemi di ingresso dell'aria.
13. Le fasi della produzione suscettibili di provocare contaminazione, quali la conservazione delle cellule, la preparazione dei terreni, la coltura di virus, ecc., dovrebbero essere svolte in aree separate; gli animali e i prodotti di origine animale devono essere manipolati con le dovute precauzioni.
14. Le aree di produzione in cui vengono trattati agenti biologici particolarmente resistenti alla disinfezione (ad es. batteri sporogeni) devono essere separate ed adibite esclusivamente a tale scopo finché gli agenti biologici non sono stati inattivati.
15. Ad eccezione delle operazioni di miscelatura e di riempimento successivo, in un'area deve essere trattato un solo agente biologico alla volta.
16. Le aree di produzione devono essere progettate in modo da permettere la disinfezione tra una campagna e l'altra con metodi convalidati.
17. La produzione di agenti biologici può essere effettuata in aree controllate, a condizione che avvenga in apparecchi completamente chiusi e sterilizzati termicamente con giunzioni anch'esse sterilizzate termicamente dopo il collegamento e prima della separazione. Possono essere ammessi collegamenti fatti in condizioni di flusso d'aria laminare locale, a condizione che siano pochi, che vengano impiegati adeguati metodi asettici e che non vi sia alcun rischio di fuoriuscita. I parametri di sterilizzazione usati prima di aprire le giunzioni devono essere convalidati per gli organismi da trattare. Nella stessa area possono essere messi diversi prodotti in biogeneratori diversi, a condizione che non vi sia alcun rischio di contaminazione crociata. Tuttavia, gli organismi che sono oggetto di speciali requisiti di confinamento devono rimanere in aree riservate esclusivamente al loro trattamento.
18. I locali in cui sono sistemati gli animali da usare nella produzione devono essere dotati di adeguati sistemi di confinamento e di pulizia e devono essere separati dai locali che ospitano altri animali.  
Devono essere adeguatamente confinati anche i locali in cui sono sistemati gli animali usati per i controlli di qualità che comportano l'impiego di agenti biologici patogeni.
19. L'accesso alle aree di fabbricazione deve essere riservato al personale autorizzato e devono essere opportunamente affisse procedure scritte in modo chiaro e conciso.

20. Le informazioni sui locali devono essere facili da ottenere consultando la documentazione relativa all'impianto ("plant master file").

L'impianto di produzione e gli edifici devono essere descritti in dettaglio (mediante piante con testo esplicativo), indicando la destinazione e le condizioni di impiego di tutti i locali nonché gli agenti biologici trattati al loro interno e precisando i passaggi delle persone e dei prodotti.

Devono essere indicate le specie animali sistematiche negli appositi locali o altrove all'interno del centro.

Devono essere specificate inoltre le attività svolte nelle vicinanze della fabbrica.

Le piante dei locali con aree confinate e/o pulite devono contenere lo schema del sistema di aerazione precisando le entrate e le uscite, i filtri con relative specifiche, il numero di cambi d'aria all'ora ed i gradienti di pressione, specificando quali di essi sono controllati da indicatori di pressione.

## Apparecchiature

21. Le apparecchiature utilizzate devono essere conformi ai requisiti relativi alla fabbricazione di ciascun prodotto.

Esse devono essere collaudate e convalidate prima di essere impiegate ed in seguito essere sottoposte a regolare manutenzione e convalida.

22. Se del caso, esse devono garantire sufficiente confinamento primario degli agenti biologici.

Se necessario, le apparecchiature devono essere progettate e costruite in modo da facilitare la decontaminazione e/o la sterilizzazione.

23. Le apparecchiature a ciclo chiuso utilizzate per il confinamento primario degli agenti biologici devono essere tali da evitare ogni tipo di fuoriuscita e da impedire la formazione di goccioline e di aerosoli.

La presa e lo scarico dei gas devono essere protetti al fine di ottenere un adeguato grado di confinamento, ad esempio impiegando filtri idrofobi sterilizzanti.

L'introduzione e l'eliminazione del materiale devono essere effettuate mediante un sistema a ciclo chiuso sterilizzabile o, eventualmente, sotto un opportuno flusso d'aria laminare.

24. Le apparecchiature, se necessario, devono essere adeguatamente sterilizzate prima dell'uso, di preferenza con vapore secco pressurizzato o con altri metodi se il tipo di materiale non consente la sterilizzazione al vapore, senza trascurare strumenti quali centrifughe e bagnimaria.

## ■ Allegato 5 Produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica

---

Le apparecchiature utilizzate per la purificazione, separazione e concentrazione devono essere sterilizzate o disinfectate almeno prima di essere impiegate per prodotti diversi; è opportuno studiare l'effetto della sterilizzazione sulla funzionalità delle apparecchiature, al fine di determinarne la durata.

Tutte le procedure di sterilizzazione devono essere convalidate.

25. Le apparecchiature devono essere progettate in modo da evitare che vengano mescolati organismi o prodotti diversi. Tubi, valvole e filtri dovrebbero essere identificati in base alla loro funzione.

Devono essere usate stufe termostatiche diverse per recipienti infetti e non infetti e in generale anche per organismi o cellule diversi; possono essere ammesse stufe termostatiche contenenti più tipi di organismi o di cellule, a condizione che vengano adottate adeguate misure per sigillare, decontaminare in superficie e isolare i contenitori. Recipienti di coltura, ecc. devono essere tutti etichettati; è necessario riservare la massima attenzione alla pulizia e alla disinfezione degli strumenti, anche se talvolta particolarmente difficile da effettuare.

Le apparecchiature usate per la stoccaggio di agenti o prodotti biologici devono essere progettate e impiegate in modo da evitare ogni rischio di mescolamenti. Tutti i prodotti immagazzinati devono trovarsi in recipienti a perfetta tenuta muniti di etichette chiare e precise; articoli quali semenze di cellule e di organismi devono essere conservati in apparecchiature adibite esclusivamente a tale scopo.

26. Particolari apparecchiature, come quelle che richiedono il controllo della temperatura, devono essere impiegate con adeguati sistemi di registrazione e/o di allarme.

Al fine di evitare le interruzioni, è opportuno installare un sistema di manutenzione preventiva basato sull'analisi dei dati registrati.

27. I liofilizzatori devono essere riempiti in un'area adeguatamente pulita/confinata.

Dato che svuotando i liofilizzatori viene contaminato l'ambiente nelle immediate vicinanze, per i liofilizzatori con una sola porta l'area pulita deve essere

decontaminata prima di introdurvi il lotto di fabbricazione seguente, a meno che non contenga lo stesso organismo, mentre i liofilizzatori a doppia porta devono essere sterilizzati al termine di ogni ciclo, a meno che non vengano aperti in un'area pulita.

I liofilizzatori devono essere sterilizzati confermemente alle indicazioni del punto 24; in caso di campagne di produzione, devono essere sterilizzati al termine di ciascuna campagna.

## Animali e locali adibiti alla loro stabulazione

28. I requisiti generali per la sistemazione, la cura e la quarantena degli animali sono previsti dalla direttiva 86/609/CEE.

29. I locali adibiti alla stabulazione degli animali devono essere separati dai locali di produzione ed adeguatamente progettati.
30. Le condizioni di salute degli animali utilizzati per la produzione devono essere definite, controllate e registrate; taluni animali devono essere trattati conformemente a quanto riportato in monografie specifiche (ad es. gruppi esenti da patogeni specifici (SPF)).
31. Animali, agenti biologici e prove effettuate devono essere oggetto di un sistema di identificazione, al fine di evitare ogni rischio di confusione e di controllare ogni eventuale pericolo.

## **Disinfezione – Eliminazione dei rifiuti**

32. Poichè nella fabbricazione di prodotti ad azione immunologica sono particolarmente importanti la disinfezione e/o l'eliminazione dei rifiuti e degli effluenti, è necessario accordare la massima attenzione alla scelta e alla convalida di procedure e di apparecchiature atte ad evitare la contaminazione ambientale.

## **Produzione**

33. A causa della grande varietà di prodotti, dell'elevato numero di fasi spesso necessarie per la produzione dei medicinali veterinari ad azione immunologica e del tipo dei processi biologici, è necessario prestare attenzione nell'adottare procedure operative convalidate, metodi adeguati di monitoraggio continuo in tutte le fasi della produzione e controlli durante la lavorazione.

Inoltre è opportuno considerare in modo particolare le materie prime di partenza, gli agenti intermedi e il sistema di lotti di semenze.

### ***Materie prima***

34. Le condizioni di idoneità delle materie prime devono essere chiaramente definite da specifiche scritte e devono comprendere informazioni dettagliate sul fornitore, sul metodo di fabbricazione, sul luogo di origine delle specie animali da cui detto materiale è ricavato e sui controlli a cui è stato sottoposto, in particolare sui controlli microbiologici.
35. I risultati dei controlli effettuati sulle materie prime devono soddisfare alle specifiche. In caso di prove di lunga durata (ad es. uova da gruppi SPF), per cui è necessario trattare le materie prime prima di disporre dei risultati dei controlli analitici, il rilascio del prodotto finito è condizionato ai risultati soddisfacenti delle suddette prove.
36. Particolare cura deve essere posta nella conoscenza del sistema di assicurazione della qualità adottato dal fornitore per valutare l'idoneità dello stesso e l'ampiezza dei controlli da effettuare.

## ■ Allegato 5 Produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica

---

37. Per sterilizzare le materie prime è preferibile usare il metodo termico, se possibile; in caso contrario possono essere impiegati altri sistemi convalidati, quali l'irraggiamento.

### *Mezzi di coltura*

38. La loro idoneità per ottenere la crescita desiderata deve essere convalidata in anticipo.
39. Tali mezzi devono essere, di preferenza, sterilizzati termicamente in situ o "in line". Gas, terreni, acidi, alcali, agenti antischiuma e altre sostanze da introdurre in biogeneratori sterili devono essere anch'essi sterili.

### *Sistema di lotti di semenze e di banche di cellule*

40. Al fine di evitare modificazioni indesiderate delle proprietà, che possono derivare da subcolture ripetute o a generazioni multiple, la produzione di medicinali biologici ottenuti da colture di virus, di cellule o di tessuti o da propagazione in embrioni e in animali deve essere effettuata impiegando un sistema di lotti di semenze e di banche di cellule.
41. Il numero di generazioni (duplicazioni, passaggi) tra il lotto di semenze o la banca di cellule e il prodotto finito deve corrispondere ai dati del fascicolo dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
42. I lotti di semenze e le banche di cellule devono essere adeguatamente caratterizzati e sottoposti alla prova dei contaminanti e devono essere elaborati criteri di ammissione per nuovi lotti. I lotti di semenze e le banche di cellule devono essere definiti, conservati e impiegati in modo da ridurre al minimo i rischi di contaminazione o di alterazione. Durante la creazione del lotto di semenze o della banca di cellule nessun altro materiale vivente o infettivo (ad es. virus o linee cellulari) deve essere manipolato nella stessa area o dalle stesse persone.
43. La creazione dei lotti di semenze e delle banche di cellule deve avvenire in ambiente adeguatamente controllato, al fine di proteggere tali lotti e tali banche ed eventualmente di tutelare il personale addetto alla loro manipolazione.
44. La provenienza, la forma e le condizioni di conservazione delle semenze devono essere descritte in dettaglio, fornendo la prova della stabilità e della riconciliazione dei lotti e delle banche; i contenitori per la conservazione devono essere chiusi ermeticamente, dotati di etichette chiare e mantenuti a temperatura adeguata; le condizioni di conservazione devono essere opportunamente controllate e deve essere creato un inventario che tenga conto di ciascun contenitore.
45. La manipolazione del materiale deve essere riservata al personale autorizzato, sotto la sorveglianza di un responsabile; lotti di semenze o banche di cellule diversi devono essere conservati in modo da evitare errori dovuti a confusione o a contaminazione crociata; è preferibile suddividere i lotti di semenze e le banche di cellule e conservare le parti in luoghi diversi, al fine di ridurre al minimo il rischio di perdita totale.

*Criteri operativi*

46. Durante la fabbricazione è opportuno evitare o ridurre al minimo la formazione di goccioline e la produzione di schiuma; a tal fine, le operazioni di centrifugazione e di miscelazione, suscettibili di generare goccioline, dovrebbero essere effettuate in opportune aree confinate o pulite/confinate onde evitare il trasferimento di organismi viventi.
47. In caso di versamento accidentale, in particolare di organismi viventi, la situazione va risolta in modo rapido e sicuro; si deve disporre di misure di decontaminazione convalidate per ciascun organismo; se si tratta di diversi ceppi di una stessa specie di batteri o di virus del tutto simili, è sufficiente che il metodo sia convalidato per uno di essi, sempre che non vi siano motivi per ritenere che la loro resistenza agli agenti in questione sia notevolmente diversa.
48. Le operazioni che comportano il trasferimento di materiali quali sostanze intermedie, colture o prodotti sterili devono essere effettuate all'interno di sistemi chiusi presterilizzati, se possibile; in caso contrario, esse devono essere svolte in aree a flusso d'aria laminare.
49. L'aggiunta di sostanze intermedie o di colture in biogeneratori o in altri recipienti deve avvenire in condizioni adeguatamente controllate, al fine di garantire che non vengano introdotti agenti contaminanti; per l'aggiunta di colture è necessario assicurare che i recipienti siano collegati in modo corretto.
50. Se necessario, ad esempio se due o più recipienti di fermentazione si trovano nella stessa zona, le aperture per la campionatura e le aggiunte e le connessioni devono essere sterilizzate al vapore (dopo il collegamento, prima del passaggio del prodotto e di nuovo prima della separazione); in altri casi può essere sufficiente disinsettare chimicamente le aperture e proteggere le connessioni con un flusso di aria laminare.
51. Le apparecchiature, i recipienti di vetro, le superfici esterne dei contenitori e altri oggetti devono essere disinfezati con un metodo convalidato prima di uscire da un'area confinata (vedi punto 47). In particolare, per quanto concerne la documentazione dei lotti, deve entrare e uscire da tale zona soltanto quanto assolutamente indispensabile per la conformità alle norme di buona fabbricazione; se i supporti di carta sono contaminati in modo evidente, ad es. da sostanze rovesciate o da aerosoli, o se l'organismo in questione è esotico, è necessario disinsettare adeguatamente tali supporti introducendoli in una cabina di passaggio per apparecchiature o fare uscire le informazioni mediante altri mezzi, quali fotocopie o fax.
52. I rifiuti liquidi o solidi, quali resti di uova dopo la schiusa, recipienti per colture da eliminare dopo l'uso, colture indesiderate o agenti biologici, devono essere sterilizzati o disinfezati prima di uscire dall'area confinata; in taluni casi possono tuttavia essere applicati altri metodi, quali contenitori sigillati o tubi.

## ■ Allegato 5 Produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica

---

53. Tutti gli oggetti e i materiali che entrano nel locale di produzione, compresa la documentazione, devono essere sottoposti ad attento controllo, onde assicurare che venga introdotto esclusivamente il materiale indispensabile; è opportuno applicare un sistema di conciliazione tra oggetti che entrano e oggetti che escono, al fine di evitare l'accumulo di materiale nel locale.
54. Gli articoli e i materiali termicamente stabili devono essere introdotti nell'area pulita e/o confinata attraverso un'autoclave o un forno a doppio battente, mentre quelli termicamente instabili devono entrare attraverso un locale a tenuta d'aria con porte ad apertura sincronizzata, in cui vengono disinfezati; gli oggetti e i materiali possono anche essere sterilizzati altrove, purché siano avvolti in due involucri e fatti entrare attraverso un locale a tenuta d'aria con le debite precauzioni.
55. È indispensabile prendere tutte le precauzioni necessarie per evitare contaminazione o confusione durante l'incubazione; si deve disporre di un procedura di pulizia e di disinfezione per le incubatrici e i recipienti in essi introdotti devono portare etichette chiare.
56. Ad eccezione delle operazioni di miscelatura e del riempimento successivo (o dei casi in cui vengano impiegati sistemi completamente chiusi), in ogni locale di produzione deve essere trattato un solo agente biologico alla volta. Tale locale deve essere efficacemente disinfezzato prima di essere usato per un altro agente biologico.
57. I prodotti devono essere inattivati con aggiunta di inattivanti agitando opportunamente, dopo di che la miscela deve essere trasferita in un altro recipiente sterile, a meno che le dimensioni e la forma del primo contenitore non siano tali da permettere che esso venga capovolto e agitato in modo da bagnare tutta la superficie interna con la miscela coltura/inattivante.
58. I recipienti contenenti prodotto inattivato non devono essere aperti né campionati in aree contenenti agenti biologici vivi; tutte le successive fasi di lavorazione dei prodotti inattivati devono avvenire in aree pulite di tipo A-B o in apparecchi chiusi riservati a tali prodotti.
59. È necessario attribuire la massima importanza alla convalida dei metodi di sterilizzazione, di disinfezione nonché di eliminazione e inattivazione dei virus.
60. Il riempimento deve essere effettuato appena possibile dopo la produzione; i contenitori del prodotto sfuso devono essere sigillati, opportunamente etichettati e conservati a temperatura adeguata.
61. Si deve disporre di un sistema atto ad assicurare la correttezza e la chiusura dei contenitori del prodotto finale.
62. La chiusura dei flaconi contenenti agenti biologici deve essere effettuata in modo da garantire che non vi sia contaminazione da parte di altri prodotti né fuoriuscita di agenti vivi in altri locali o nell'ambiente esterno.

63. Se, per vari motivi, i contenitori finali devono essere conservati per un certo periodo di tempo prima di essere etichettati e confezionati, essi devono essere trattati conformemente a procedure specifiche atte ad evitare confusioni e a garantire adeguate condizioni di immagazzinamento, in particolare per i prodotti sensibili al calore e alla luce. Le temperature di conservazione devono essere specificate.
64. Per ciascuna fase della produzione è necessario controllare che la quantità di prodotto trattato corrisponda a quella prevista; in caso di differenza rilevante, è opportuno svolgere adeguate indagini.

## **Controllo della qualità**

65. I controlli in fase di lavorazione sono particolarmente importanti al fine di garantire la costanza qualitativa dei medicinali biologici; di essi, quelli che sono fondamentali per la qualità (ad es. eliminazione dei virus) e che non possono essere effettuati sul prodotto finito devono essere effettuati in una fase appropriata della produzione.
66. Può essere necessario conservare, in condizioni adeguate e in quantità sufficiente, campioni di prodotti intermedi, al fine di permettere la ripetizione o la conferma di determinati controlli di lotti.
67. In taluni casi può essere necessario richiedere il monitoraggio continuo dei dati durante il processo di produzione, ad esempio il controllo dei parametri fisici durante la fermentazione.
68. In caso di coltura continua di prodotti biologici, metodo comunemente usato, si deve tenere conto in modo particolare dei requisiti relativi al controllo della qualità.



## **ALLEGATO 6 FABBRICAZIONE DEI GAS MEDICINALI**

Dal momento che la fabbricazione dei gas medicinali rappresenta un processo industriale altamente specializzato, che normalmente non è svolto dalle ditte farmaceutiche, i fabbricanti di gas medicinali non sono sempre al corrente delle norme che disciplinano l'industria farmaceutica. I gas medicinali sono però classificati come medicinali e di conseguenza la loro fabbricazione deve rispondere ai principi della buona prassi di fabbricazione.

### **Personale**

1. La persona qualificata responsabile della produzione-distribuzione dei gas medicinali deve possedere un'approfondita conoscenza della produzione e del controllo di questi gas, compresa un'esperienza pratica. Tutto il personale addetto deve essere al corrente dei principi di buona prassi di fabbricazione dei gas medicinali ed essere consapevole degli aspetti più importanti e dei pericoli potenziali per i pazienti che utilizzano medicinali sotto forma di gas.

### **Impianti ed attrezzature**

2. La fabbricazione del gas medicinale avviene generalmente in circuito chiuso. Di conseguenza la contaminazione del prodotto per causa dovute all'ambiente esterno è minima. Sussiste però il rischio potenziale di una contaminazione incrociata con altri gas.
3. I locali devono essere sufficientemente spaziosi in modo che le operazioni di fabbricazione, riempimento e controlli si svolgano ordinatamente evitando il rischio di mescolare i prodotti. Detti locali devono essere puliti ed igienici, e disposti in modo da favorire un lavoro accurato.
4. Le zone di riempimento devono avere dimensioni adeguate, essere predisposte per questa attività e possedere i requisiti seguenti:
  - a) zone separate e contrassegnate per i diversi gas e per le diverse taglie delle bombole;
  - b) una suddivisione chiaramente individuabile tra bombole vuote e bombole pieni;
  - c) una distinzione chiara dello stadio di riempimento delle bombole (per es.: in attesa di riempimento, piene, in attesa di analisi, pronte per la distribuzione, vuote).

Il metodo utilizzato per realizzare queste suddivisioni dipenderà dalla natura, dall'importanza e dalla complessità dell'insieme dell'operazione; si può contrassegnare il pavimento, creare divisorie, pannellature, prevedere etichette e cartelli indicatori, purché siano utilizzati in modo appropriato.

## ■ Allegato 6 Fabbricazione dei gas medicinali

---

5. Occorre accertarsi che ogni singolo gas venga inserito nel contenitore idoneo. Non devono esistere interconnessioni tra le tubazioni di adduzione di gas diversi. Le rampe di riempimento devono essere munite di raccordi di collegamento corrispondenti unicamente al tipo di valvola prestabilito per un determinato gas o per una specifica tipologia di miscele di gas, cosicché sia impossibile allacciare alla rampa delle bombole non idonee (le rampe, i raccordi e le valvole di connessione possono essere oggetto di norme nazionali e/o internazionali).
6. Le operazioni di riparazione e di manutenzione non devono presentare nessun rischio di deterioramento della qualità del gas medicinale.
7. Il riempimento delle bombole di gas medicinali deve avvenire in una zona distinta da quella destinata al riempimento delle bombole di gas non medicinali, e non devono esserci scambi di bombole tra le due zone.
8. Può essere accettato il riempimento simultaneo di bombole di gas medicinali e di gas non medicinali tramite una stessa linea, purché in aree diverse ed a condizione che il gas utilizzato a scopo non medicinale sia di qualità perlomeno corrispondente a quella del gas medicinale, e che le bombole siano state preparate conformemente ai requisiti specifici elencati in questa guida. La tubazione che alimenta la rampa di riempimento delle bombole di gas non medicinale deve essere provvista di una valvola di non ritorno in modo da evitare ogni possibilità di inquinamento della qualità del gas medicinale.
9. Le bombole per i gas medicinali devono possedere le caratteristiche tecniche necessarie. I raccordi di uscita delle valvole delle bombole devono essere dotati di sigilli di garanzia di inviolabilità.
10. È possibile trasportare i gas medicinali refrigerati e liquefatti nella stessa cisterna mobile utilizzata anche per gas della stessa natura ma destinati ad altri usi, a condizione che questi ultimi siano di qualità perlomeno uguale a quella del gas medicinale.

## Produzione e Controllo di qualità

11. Il livello di qualità e di impurezza del gaz deve essere tenuto sotto costante controllo nelle fasi di produzione .
12. Tutte le operazioni di trasporto di gas medicinali refrigerati e liquefatti dal momento del prelievo dallo stoccaggio primario devono essere conformi a procedure scritte, finalizzate ad evitare ogni inquinamento del prodotto.
13. La consegna di gas liquefatto e refrigerato può essere effettuata in grandi serbatoi di stoccaggio contenenti un residuo dello stesso gas proveniente da consegne precedenti. In questo caso si possono seguire le seguenti casistiche:
  - un campione del gas da consegnare deve essere analizzato e riconosciuto conforme alle specifiche richieste prima di immettere la nuova fornitura; oppure
  - qualora il prodotto finito sia un gas elementare prelevare un campione o dal lotto così formatosi nel serbatoio di stoccaggio dopo la nuova consegna, o dalla prima bombola riempita, sempreché la linea di riempimento sia stata spurgata dopo che la nuova fornitura è stata aggiunta al serbatoio;
  - qualora il prodotto finito sia una miscela di gas, occorre esaminare separatamente ciascun componente.

14. Le rampe di riempimento impiegate per gas medicinali devono avere raccordi corrispondenti allo specifico gas, ovvero alla specifica tipologia di miscele di gas.
15. Le operazioni di pulizia e di spурgo delle apparecchiature e delle linee di riempimento devono svolgersi conformemente a procedure scritte; è necessario procedere a controlli per accertarsi dell'assenza di residui dei prodotti di lavaggio o di altri contaminanti prima che la linea venga rimessa in servizio.
16. È necessario procedere ad ispezione visiva interna delle bombole nuove e di quelle sottoposte a collaudo periodico.
17. Prima del riempimento è necessario procedere in particolare alle prove seguenti:
  - esaminare l'aspetto esterno delle valvole e delle bombole per individuare eventuali ammaccature, bruciature, altri danni nonché tracce di grassi e/o di olio;
  - verificare che le valvole delle bombole ovvero i raccordi dei contenitori criogenici siano conformi allo specifico tipo di gas medicinale;
  - verificare che i controlli periodici siano eseguiti in conformità alle norme vigenti. È necessario che ogni bombola abbia punzonata la data dell'ultimo collaudo eseguito;
  - verificare che ciascun contenitore sia verniciato con il colore regolamentare, e correttamente riconoscibile ovvero etichettato ove richiesto dalle norme.
18. Le bombole restituite per un ulteriore riempimento devono essere preparate nel modo seguente: in primo luogo vuotare ogni bombola facendo uscire tutto il gas residuo, poi bonificare nel rispetto di procedure scritte (per esempio, pressurizzazione parziale seguita da svuotamento ovvero messa sotto vuoto della bombola ad una pressione assoluta almeno inferiore ai 150 mbar). Alternativamente procedere ad un'analisi completa del gas rimanente per ogni singolo contenitore. Esaminare l'opportunità di rovesciare la bombola durante l'operazione di svuotamento per facilitare l'eliminazione di eventuali contaminanti liquidi.
19. Procedere alle opportune verifiche per accertarsi che le bombole siano state effettivamente riempite.
20. Quando le bombole di un gas medicinale elementare sono riempite contemporaneamente con rampe a prese multiple occorre verificare l'identità ed il tenore del gas almeno su una bombola per ogni ciclo di riempimento (Ved. successivo paragrafo 21, ultimo comma).
21. Nel caso di un gas medicinale elementare immesso in bombole mediante operazioni di riempimento singole, prelevare almeno una bombola per ciascun ciclo ininterrotto di riempimento ed eseguire le verifiche dell'identità e del tenore. Per ciclo ininterrotto di riempimento si intende, per esempio, un turno di produzione nel quale opera la stessa squadra di operatori utilizzando le stesse apparecchiature, ed attingendo allo stesso lotto di prodotto primario.
22. Nel caso di prodotto finito ottenuto per miscelazione di due gas immessi in bombole, è necessario verificare l'identità e la percentuale di uno dei gas per ogni bombola, mentre l'identità e la percentuale del secondo gas deve essere verificata su perlomeno una bombola per ogni ciclo di riempimento.
23. Nel caso di un gas medicinale ottenuto mediante miscela di tre gas immessi in bombole, è necessario verificare l'identità e la percentuale di due gas per ogni bombola, e verificare l'identità e la percentuale del terzo gas della miscela su almeno una bombola per ogni ciclo di riempimento.

## ■ Allegato 6 Fabbricazione dei gas medicinali

---

Nel caso in cui i gas vengano dinamicamente miscelati in linea nella tubazione stessa prima del riempimento (per es.: nel caso di una miscela ossigeno/protossido d'azoto) è necessario analizzare in continuo la miscela durante il riempimento.

24. Nel caso in cui una bombola sia riempita con una miscela composta da più di un gas, la procedura di riempimento deve essere tale da garantire che i gas siano correttamente e omogeneamente miscelati nelle bombole.
25. E' necessario effettuare delle verifiche su tutte le bombole dopo il riempimento allo scopo di individuare eventuali perdite, attraverso un metodo appropriato come per esempio trattando la zona della valvola con una soluzione atta ad individuare eventuali perdite della stessa.
26. Nel caso di gas liquefatti criogenici immessi in contenitori criogenici mobili per essere consegnati direttamente agli utenti, deve essere individualmente controllata l'identità ed il tenore del gas in ognuno dei contenitori.
27. I contenitori criogenici fissi installati presso l'utente e riempiti sul posto a partire da serbatoi mobili non devono essere analizzati dopo il riempimento, a condizione che chi esegue il riempimento rilasci un certificato di analisi di un campione prelevato dal serbatoio di stoccaggio di origine (primario).
28. Non è richiesta, salvo indicazione contraria, la raccolta e la conservazione dei campioni.

## Etichettatura

29. Ogni bombola deve essere etichettata e colorata conformemente alle norme vigenti. Il numero del lotto (od altra indicazione idonea alla sua individuazione) può essere apposto su un'etichetta distinta.

## Stoccaggio – Verifica della conformità

30. Dopo riempimento tutte le bombole devono restare in magazzino finché la persona qualificata darà conferma della loro conformità.
31. Occorre conservare le bombole al riparo, e non sottoporle a temperature estreme nel rispetto delle norme vigenti. Le aree di stoccaggio devono essere pulite, asciutte, ben ventilate ed esenti da depositi di materiale infiammabile.
32. L'area di stoccaggio deve consentire la separazione tra loro delle bombole di diversi gas, e la separazione delle bombole piene da quelle vuote; deve inoltre facilitare una corretta rotazione degli stocks.

## **ALLEGATO 7 PRODUZIONE DI MEDICINALI A BASE DI ERBE**

### **Principio generale**

Per i medicinali a base di erbe sono particolarmente importanti il controllo del materiale di partenza, la conservazione e la lavorazione, poiché tali prodotti sono estremamente vari e complessi e contengono numerosi principi attivi in piccola quantità.

### **Locali**

#### *Locali di conservazione*

1. Le piante gregge (ossia non trattate) devono essere conservate in locali separati, ben aerati e protetti contro l'ingresso di insetti e di altri animali, in particolare di roditori. Devono essere adottate efficaci misure per evitare la diffusione di animali o microrganismi eventualmente introdotti nei locali con le piante gregge e per impedire la contaminazione crociata. I contenitori devono essere collocati in modo da consentire la circolazione dell'aria.
2. Si deve porre particolare attenzione alla pulizia e alla manutenzione dei locali di conservazione, soprattutto in caso di produzione di polvere.
3. Piante, estratti, tinture e altri preparati, possono richiedere, per la conservazione, particolari condizioni di umidità, temperatura o protezione dalla luce. Tali condizioni devono essere rispettate e controllati.

#### *Locale di produzione*

4. Devono essere adottate particolari precauzioni (ad es. aspirazione della polvere, locali ad uso esclusivo, ecc.), dove si verifica produzione di polvere al fine di facilitare le operazioni di pulizia e di evitare contaminazione crociata.

### **Documentazione**

#### *Specifiche per il materiale di partenza*

5. Oltre ai dati elencati nella Guida generale (capitolo 4, punto 4.11), le specifiche per le piante medicinali gregge devono comprendere, se possibile:
  - la denominazione botanica (ed eventualmente il nome del creatore della classificazione, ad es. Linneo);

- informazioni sulla provenienza della pianta (paese o regione di origine e se del caso coltivazione, periodo e metodo di raccolta, eventuali pesticidi usati, ecc.);
- se viene impiegata tutta la pianta o parte di essa;
- il metodo di essiccazione, in caso di acquisto di piante secche;
- descrizione della pianta, esame macroscopico e/o microscopico;
- adeguate prove di identificazione tra cui, se del caso, identificazione di principi attivi noti o di elementi marcanti; deve essere messo a disposizione un campione di riferimento standard a scopo di identificazione;
- se del caso, dosaggio dei costituenti con attività terapeutica nota o degli elementi marcanti;
- metodi atti a determinare l'eventuale contaminazione da pesticidi e limiti ammessi;
- prove atte a determinare la contaminazione fungina e/o microbica, comprese le aflatossine e le infestazioni da insetti, con relativi limiti di tolleranza;
- prove atte a rivelare la presenza di metalli tossici e di eventuali contaminanti e adulteranti;
- prove per rivelare sostanze estranee.

Deve essere documentato qualsiasi trattamento impiegato per ridurre la contaminazione fungina/microbica o infestazione di altro tipo, con relative specifiche corredate di informazioni esaurienti circa il metodo, le prove e i limiti per i residui.

### *Istruzioni sul trattamento*

6. Tali informazioni riguardano le diverse operazioni effettuate sulla pianta greggia, quali essiccamiento, frantumazione e cernita e comprendono la durata e la temperatura di essiccamiento nonché i metodi usati per controllare le dimensioni dei frammenti o delle particelle; e devono anche essere descritta la setacciatura o altri metodi atti ad eliminare le sostanze estranee.

Per la produzione di droghe vegetali, le istruzioni devono comprendere le seguenti informazioni: base o solvente, tempo e temperature di estrazione, tutte le fasi di concentrazione e tutti i metodi usati. Vedasi anche la linea guida: "Qualità dei prodotti fitoterapici" nel volume III della raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea".

### Prelievo di campioni

7. Dato che le droghe gregge sono eterogenee in quanto aggregati di piante, il prelievo dei campioni in questo caso deve essere effettuato con estrema cura da personale specializzato; ciascun lotto deve essere identificato da documentazione propria.

## **Controllo della qualità**

8. Il personale addetto ai controlli di qualità deve essere specializzato nel campo dei medicinali a base di erbe, al fine di effettuare prove di identificazione e riconoscere eventuali adulterazioni, presenza di crescita fungina, infestazioni, mancanza di uniformità in una partita di piante gregge, ecc.
9. L'identità e la qualità delle droghe vegetali e del prodotto finito devono essere sottoposte alle prove esperte nella linea guida "Qualità dei prodotti fitoterapici" (Volume III della raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea").



## **ALLEGATO 8 CAMPIONAMENTO DELLE MATERIE PRIME E DEI MATERIALI DI CONFEZIONAMENTO**

### **Principio generale**

Il campionamento è un'operazione importante in cui si preleva solo una piccola parte di un lotto. Non si possono trarre conclusioni valide sull'intero lotto, prendendo in considerazione prove effettuate su campioni non rappresentativi. Un corretto campionamento, quindi, è una parte essenziale di un sistema di assicurazione della qualità.

*Nota:*

*Si parla di campionamento nel capitolo 6 della guida alla GMP, dal punto 6.11 al punto 6.14. Queste linee guida supplementari forniscono ulteriori dati sul campionamento delle materie prime e dei materiali di confezionamento.*

### **Personale**

1. Il personale addetto al campionamento deve ricevere una formazione iniziale e periodica in materia di corretto campionamento. Tale formazione deve comprendere:
  - piani di campionamenti,
  - procedure scritte di campionamento,
  - tecniche e apparecchiature per il campionamento,
  - rischi di contaminazione crociata,
  - precauzioni da adottare in caso di sostanze instabili e/o sterili,
  - importanza nel considerare l'aspetto di materiali, contenitori ed etichette,
  - importanza nel registrare qualsiasi circostanza inaspettata o inusuale.

### **Materie prime**

2. L'identità di un lotto di materie prime può di norma essere garantita solo se campioni individuali vengono presi da tutti i contenitori e si effettua una prova di identità su ogni campione. È ammesso campionare solo una percentuale dei contenitori se esiste una procedura convalidata per garantire che nessuno dei singoli contenitori di materie prime sia erroneamente etichettato.

## ■ Allegato 8 Campionamento delle materie prime e dei materiali di confezionamento

3. Tale convalida deve tener conto almeno dei seguenti aspetti:
  - natura e stato del fabbricante e del fornitore e loro comprensione dei requisiti GMP dell'industria farmaceutica;
  - Sistema di assicurazione di qualità del fabbricante delle materie prime;
  - Condizioni di fabbricazione e di controllo della mateira prima;
  - natura della materie prima e dei prodotti medicinali in cui verrà utilizzata.

Verificate queste condizioni è ammissibile che una procedura convalidata che esoneri dalla prova d'identità di ciascun contenitore di materia in arrivo venga accettata per:

- materie prime derivanti da un unico produttore o da un'unica officina farmaceutica,
- materie prime provenienti direttamente da un fabbricante o nel contenitore sigillato del fabbricante risultato affidabile da lungo tempo e se regolari controlli del sistema di assicurazione di qualità del fabbricante sono effettuati da parte dell'acquirente (il produttore di medicinali) o da un ente riconosciuto ufficialmente

È improbabile che una procedura venga convalidata in modo soddisfacente per:

- materie prime fornite da intermediari tipo agenti la cui fonte di fabbricazione non è conosciuta o non è controllata,
- materie prime destinate a prodotti parentali.

4. La qualità di un lotto di materie prime può essere stabilita prendendo e verificando un campione rappresentativo. I campioni prelevati per una prova di identità possono essere utilizzati per questo scopo. Il numero di campioni presi per le preparazione di un campione rappresentativo devono essere determinati statisticamente e specificati in un piano di campionamento. Anche il numero di campione rappresentativo deve essere definito, tenendo conto della natura del materiale, della affidabilità del fornitore e della omogeneità del campione composito.

## Materiali di confezionamento

5. Il piano di campionamento per materiali di confezionamento deve tener conto almeno dei requisiti seguenti: la quantità ricevuta, la qualità richiesta, la natura del materiale (per esempio materiali da confezionamento primari e/o stampati), i metodi di produzioni e la conoscenza del sistema di assicurazione di qualità del produttore del materiale dovuta dai controlli effettuati. Il numero di campioni prelevati dev'essere determinato statisticamente e specificato in un piano di campionamento.

## **ALLEGATO 9 FABBRICAZIONE DI LIQUIDI, CREME E UNGuenti**

### **Principio generale**

Liquidi, creme e unguenti possono essere contaminati facilmente da microbi o altri agenti durante il processo di produzione e perciò, devono essere prese misure atte a prevenire ogni contaminazione.

### **Locali ed apparecchiature**

1. Si raccomanda l'uso di sistemi a ciclo chiuso di lavorazione e di trasferimento in modo che il prodotto sia protetto dalla contaminazione. I locali di produzione dove i prodotti risultano esposti o i contenitori puliti o aperti dovrebbero essere, di norma, ventilati efficacemente con aria filtrata.
2. Serbatoi, contenitori, tubature e pompe dovrebbero essere concepiti ed installati in modo da poter essere puliti facilmente ed eventualmente sterilizzati. In particolare, il progetto di impianto dovrebbe comprendere un certo numero di locali dove accumulare i residui di lavorazione.
3. L'uso di apparecchiature di vetro dev'essere evitato il più possibile. L'acciaio inossidabile è spesso il materiale migliore da usare per le parti a contatto con il prodotto.

### **Produzione**

4. La qualità chimica e microbiologica dell'acqua utilizzata nella produzione dev'essere specificata e controllata. Si dovrà fare attenzione alla manutenzione degli impianti d'acqua per evitare il rischio di proliferazione microbica. Ad ogni sterilizzazione chimica dell'impianto d'acqua dovrebbe seguire un ulteriore lavaggio per garantire l'effettiva rimozione dell'agente sterilizzante.
5. La qualità dei materiali ricevuti in contenitori dev'essere controllata prima che vengano trasferiti nei serbatoi di stoccaggio.
6. Bisogna assicurarsi che, trasferendo i materiali per mezzo di tubature, essi arrivino a corretta destinazione.
7. Materiali che possono spargere fibre od altri contaminanti, ad esempio cartoni o palette di legno non devono entrare nei locali dove prodotti o contenitori puliti risultano esposti.

■ **Allegato 9 Fabbricazione di liquidi, creme e unguenti** \_\_\_\_\_

8. Si deve fare attenzione a mantenere l'omogeneità delle miscele, sospensioni ecc. durante il riempimento. I procedimenti di miscelazione e di riempimento devono essere convalidati. Prestare particolare attenzione all'inizio di un procedimento di riempimento, dopo eventuali interruzione e alla fine del procedimento per assicurarsi che venga mantenuta l'omogeneità.
9. Quando il prodotto finito non viene confezionato immediatamente, il periodo massimo di stoccaggio e le condizioni de lo stesso devono essere specificati e rispettati.

## **ALLEGATO 10 PRODUZIONE DI PREPARATI PER INALAZIONE IN FORMA DI AEROSOLS DOSATI PRESSURIZZATI**

### **Principio generale**

La fabbricazione di aerosols pressurizzati per inalazione con valvola dosatrice richiede alcune disposizioni speciali dovute alla natura particolare di questo tipo di medicinale che dovrebbe essere utilizzato in condizioni tali da ridurre al minimo la contaminazione microbica e da particelle. Rivestono inoltre particolare importanza la garanzia della qualità dei componenti della valvola e dell'omogeneità nel caso delle sospensioni.

### **Considerazioni generali**

1. Vi sono attualmente i due metodi comuni di fabbricazione e di riempimento:
  - a) sistema a doppio caricamento (riempimento sotto pressione). La sostanza attiva è sospesa in un propellente ad alto punto di ebollizione, se ne introduce la quantità prevista nel contenitore, si applica la valvola mediante raggrinzimento e, infine, si inietta attraverso l'orifizio della valvola il propellente con punto di ebollizione più basso. La sospensione di sostanza attiva nel propellente deve essere eseguita a freddo per ridurre le perdite per evaporazione;
  - b) processo a caricamento semplice (riempimento a freddo). La sostanza attiva è sospesa in una miscela di propellenti e mantenuta sotto pressione elevata e/o a bassa temperatura. La sospensione viene quindi introdotta direttamente nel contenitore.

### **Locali ed apparecchiature**

2. La fabbricazione e il riempimento dovrebbero essere eseguiti, per quanto possibile, in un sistema a ciclo chiuso.
3. Nel caso in cui i prodotti o i componenti allo stato puro fossero esposti, il locale dovrebbe essere alimentato con aria filtrata, dovrebbe soddisfare i requisiti di un ambiente almeno pari al grado D ed essere accessibile attraverso un copartimento a tenuta d'aria.

## Produzione e controllo qualità

4. Le valvole dosatrici per aerosoli costituiscono un articolo tecnicamente più complesso della maggioranza dei componenti farmaceutici. Le specifiche, il campionamento e le prove devono essere adeguate al loro funzionamento. Riveste particolare importanza il controllo del sistema di assicurazione di qualità del fabbricante della valvola.
5. Tutti i fluidi (ad es., propellenti liquidi o gassosi) dovrebbero essere filtrati per togliere le particelle con dimensioni più grandi di 0,2 micron. È auspicabile, se possibile, una filtrazione supplementare immediatamente prima del riempimento.
6. I contenitori e le valvole devono essere puliti con un procedimento convalidato ed adeguato all'impiego del prodotto per garantire l'assenza di qualsiasi agente contaminante quali le sostanze necessarie alla fabbricazione (ad es., lubrificanti) o di contaminanti microbiologici. Dopo che le valvole sono state pulite esse devono essere conservate in contenitori puliti e chiusi prendendo le opportune precauzioni per non contaminarle durante le successive manipolazioni, ad es. il prelievo di campioni. I contenitori devono giungere alla linea di riempimento già puliti o devono essere puliti in linea immediatamente prima del riempimento.
7. Devono essere prese le precauzioni necessarie affinché l'omogeneità delle sospensioni sia garantita al momento del riempimento del contenitore.
8. Se si applica un processo di riempimento a doppio caricamento, è necessario garantire che entrambe le cariche abbiano una massa esatta onde realizzare una composizione corretta. A tal fine è spesso auspicabile un controllo del peso al 100% in ogni fase.
9. Controlli eseguiti dopo il riempimento devono garantire l'assenza di perdite. Ogni prova di perdita deve essere eseguita in modo da evitare contaminazione microbica oppure un'umidità residua.

## **ALLEGATO 11 SISTEMI COMPUTERIZZATI**

### **Principio generale**

L'introduzione dei sistemi computerizzati nei processi di produzione - compreso lo stoccaggio, la distribuzione e il controllo della qualità - non elimina comunque la necessità di osservare i principi fondamentali espressi altrove nella guida. Nel caso in cui un sistema computerizzato vada a sostituire un'operazione manuale, la qualità del prodotto o la assicurazione della qualità non debbono in alcun modo risultare inferiori. È infatti da tener presente il rischio che la riduzione del numero di operatori possa comportare l'omissione di importanti aspetti del sistema convenzionale.

### **Personale**

1. È essenziale che vi sia la più stretta cooperazione tra il personale chiave e quello che si occupa dei sistemi computerizzati. Le persone che occupano posizioni di responsabilità debbono avere la formazione appropriata alla gestione e all'impiego di sistemi computerizzati nel settore di loro competenza. Di conseguenza, si dovrà poter disporre delle competenze appropriate, da utilizzare per consulenze su aspetti progettuali e relativi alla convalida, installazione e finanziamento dei sistemi computerizzati.

### **Convalida**

2. L'ampiezza della convalida dipenderà da un certo numero di fattori, compreso l'impiego cui il sistema è destinato, a seconda che la convalida sia prospettica o retrospettiva e che incorpori o meno elementi di novità. La convalida dovrà venire considerata come parte del ciclo di vita completo di un sistema computerizzato - che comprende gli stadi di pianificazione, definizione, programmazione, verifica, esecuzione, documentazione, monitoraggio e modifica.

### **Sistema**

3. Bisognerà assicurarsi attentamente che la localizzazione dell'apparecchiatura risulti appropriata e che il sistema non sia soggetto ad interferenze da parte di fattori estranei.
4. Si dovrà produrre un dettagliato capitolato scritto del sistema (compresi diagrammi, qualora necessario), che verrà tenuto aggiornato. Essa dovrà fornire una descrizione dei principi, degli obiettivi, delle misure di sicurezza e della portata del sistema, nonché delle caratteristiche generali delle modalità d'uso dell'elaboratore e delle modalità della sua interazione con altri sistemi e procedure.

5. L'insieme dei programmi (il software) è una componente critica di ogni sistema informatizzato. L'utilizzatore del software dovrà fare tutti i passi necessari a garantire che esso sia stato prodotto conformemente ad un sistema di assicurazione di qualità.
6. Il sistema dovrà comprendere, se del caso, sistemi di controllo interno per la verifica della corretta immissione ed elaborazione dei dati.
7. Prima di venire utilizzato, il sistema destinato all'elaboratore dovrà essere sottoposto ad un controllo approfondito e dichiarato in grado di conseguire i risultati voluti. Nel caso esso vada a sostituire un sistema manuale, sarà necessario far funzionare per un certo periodo i due sistemi in parallelo, come parte della procedura di controllo e convalida.
8. I dati dovranno venire immessi o corretti solo da personale autorizzato. Tra i metodi atti a scoraggiare l'immissione di dati non autorizzati vi sono l'impiego di parole chiave, di lasciapassare, di codici personali e di un accesso condizionato ai terminali dell'elaboratore. Sarà necessario adottare una procedura definita per l'annullamento ed l'eventuale variazione dell'autorizzazione ad immettere e modificare i dati, compresa la modifica delle parole di riconoscimento personali (password). Si dovranno prendere in considerazione i sistemi che consentono di registrare i tentativi di accesso da parte di persone non autorizzate.
9. Nel caso vengano immessi manualmente dati d'importanza critica (ad esempio il peso e il numero del lotto di una sostanza nel corso della distribuzione), vi dovrà essere un controllo supplementare relativo alla precisione della registrazione effettuata. Il controllo può essere eseguito da un secondo operatore o per via elettronica, con mezzi già convalidati.
10. Il sistema dovrà registrare l'identità degli operatori che introducono o confermano dati di importanza critica. La facoltà di correggere dati già introdotti dovrà venire ristretta al personale opportunamente designato. Qualsiasi variazione concernente l'introduzione di dati di importanza critica dovrà venire autorizzata e registrata assieme al relativo motivo. Si dovranno prendere in considerazione i sistemi che creano una registrazione completa di tutti i dati immessi e di tutte le variazioni (la cosiddette «audit trail» o procedimento di controllo a ritroso).
11. Le eventuali modifiche ad un sistema o ad un programma per elaborare dovranno venire realizzate conformemente ad una procedura ben definita, che dovrà prevedere la fasi di convalida, controllo, approvazione e realizzazione della modifica. La modifica dovrà venire realizzata con il consenso del responsabile del settore del sistema in questione, e dovrà venire registrata. Ogni modifica significativa dovrà essere convalidata.
12. Per la verifica della qualità, dovrà essere possibile ottenere copie stampate comprensibili dei dati memorizzati per via elettronica.
13. I dati dovranno essere protetti con mezzi fisici od elettronici contro eventuali danni dolosi o accidentali, e ciò conformemente al punto 4.9 della Guida. I dati memorizzati dovranno essere controllati al fine di risultare accessibili, durevoli e accurati. Nel caso siano proposte modifiche all'apparecchiatura dell'elaboratore o ai programmi relativi, i controlli sopra citati dovranno essere realizzati con frequenza appropriata al mezzo impiegato per l'operazione di memorizzazione.

14. I dati dovranno essere protetti realizzando ad intervalli regolari delle copie («back-up»). Le copie dei dati dovranno essere conservate per tutto il tempo necessario in un luogo differente e dotato di sistemi di sicurezza.
15. Si dovrà disporre di dispositivi alternativi adeguati per i sistemi che dovranno essere messi in opera in caso di guasto. Il tempo necessario a mettere in funzione i dispositivi alternativi dovrà essere calcolato in funzione di un loro eventuale impiego d'urgenza. Ad esempio, le informazioni necessarie per effettuare l'eventuale ritiro di un lotto del prodotto dal mercato dovranno risultare disponibili nel più breve tempo possibile.
16. Sarà necessario definire e convalidare le procedure da seguire nel caso in cui il sistema si arresti o si guasti. Sarà necessario registrare ogni guasto e ogni operazione intrapresa per porvi rimedio.
17. Dovrà essere definita una procedura per registrare ed analizzare gli errori e consentire la messa in atto di operazioni correttive.
18. Nel caso in cui il servizio computerizzato sia fornito da imprese esterne, dovrà essere redatto un contratto che includa una chiara definizione delle responsabilità di tale impresa esterna (cfr. Capitolo 7).
19. Nel caso in cui il rilascio dei lotti destinati alla vendita o alla distribuzione sia gestito da un sistema computerizzato, questo dovrà essere in grado di riconoscere che il rilascio dei lotti può venire gestita solo da una persona autorizzata, e dovrà identificare e registrare con chiarezza la persona responsabile.



## **ALLEGATO 12 IMPIEGO DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI NELLA FABBRICAZIONE DEI MEDICINALI**

*Nota:*

*Le persone in possesso dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto il cui processo di fabbricazione comprende l'irraggiamento o le persone richiedenti tale autorizzazione sono pregate di consultare anche la nota orientativa del CPMP dal titolo "Impiego delle radiazioni ionizzanti nella produzione di medicinali".*

### **Introduzione**

Le radiazioni ionizzanti possono essere impiegate nei processi di fabbricazione per diversi scopi, tra cui la riduzione della carica batterica, la sterilizzazione delle materie prime, di componenti o materiali di confezionamento e il trattamento degli emoderivati.

Il processo di irraggiamento può essere di due tipi: radiazioni gamma provenienti da una sorgente radioattiva o irraggiamento con elettroni ad alta energia (radiazioni beta) provenienti da un acceleratore.

L'irraggiamento con radiazioni gamma può essere:

- (i) discontinuo – il prodotto è collocato in determinate posizioni intorno alla sorgente radioattiva e non può essere né messo né tolto mentre la sorgente è in funzione.
- (ii) continuo – il prodotto viene trasportato mediante un dispositivo automatico all'interno della camera di irraggiamento, fatto passare davanti alla sorgente radioattiva lungo un determinato percorso a velocità appropriata e quindi trasportato fuori dalla camera.

Nel caso dell'irraggiamento con elettroni il prodotto viene esposto ad un fascio di elettroni ad alta energia (radiazioni beta), continuo o intermittente, che viene spostato avanti e indietro da un punto all'altro del percorso del prodotto.

### **Responsabilità**

1. L'irraggiamento può essere effettuato direttamente dalla casa farmaceutica o affidato ad un laboratorio specializzato ("terzista"); entrambi devono essere in possesso di un'adeguata autorizzazione.
2. La casa farmaceutica è responsabile della qualità del prodotto, ivi compreso il raggiungimento degli obiettivi dell'irraggiamento, mentre il terzista è tenuto ad assicurare che venga impartita al contenitore d'irraggiamento (ossia il recipiente più esterno in cui i prodotti sono irradiati) la dose d'irraggiamento richiesta dal produttore.
3. La dose richiesta deve essere dichiarata, insieme con i relativi limiti giustificativi, nell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto.

## Dosimetria

4. Per dosimetria s'intende la misura della dose assorbita mediante l'impiego di dosimetri. Ai fini della convalida, del commissionamento e del controllo del processo è indispensabile conoscere a fondo tale tecnica e applicarla in modo corretto.
5. La calibratura di ciascun lotto di dosimetri di routine deve fare riferimento ad una norma nazionale o internazionale e il suo periodo di validità deve essere dichiarato, giustificato e rispettato.
6. Per determinare la curva di calibratura dei dosimetri di routine e per misurare la variazione del loro potere di assorbimento deve essere impiegato lo stesso strumento; qualora vengano impiegati strumenti diversi, deve essere determinato il potere di assorbimento assoluto di ciascuno di essi.
7. A seconda del tipo di dosimetro impiegato, si deve tenere conto delle possibili cause di errore, tra cui le variazioni in tenore di umidità, le differenze di temperatura, l'intervallo di tempo tra irraggiamento e misura e il ritmo delle dosi.
8. La lunghezza d'onda dello strumento usato per misurare le variazioni del potere di assorbimento dei dosimetri e lo strumento impiegato per misurare il loro spessore devono essere sottoposti a regolari controlli di calibratura ad intervalli fissati sulla base della stabilità, dello scopo e dell'impiego.

## Convalida del processo

9. La convalida consiste nel dimostrare che il processo, ossia l'irraggiamento del prodotto alla dose stabilita, permetterà di ottenere i risultati previsti. I requisiti per la convalida sono esposti in modo più completo nella linea guida dal titolo "Impiego delle radiazioni ionizzanti nella produzione di medicinali".
10. La convalida deve comprendere la prova della distribuzione della dose ("dose mapping"), al fine di determinare la distribuzione della dose assorbita all'interno del contenitore d'irraggiamento con il prodotto collocato in posizione definita.
11. La specifica del processo di irraggiamento deve comprendere almeno i seguenti punti:
  - a) dati relativi al confezionamento del prodotto;
  - b) il modello o i modelli di carico del prodotto all'interno del contenitore di irraggiamento; qualora fosse permesso introdurre nel contenitore d'irraggiamento diversi prodotti contemporaneamente, è necessario evitare che vi sia un sottodosaggio di un prodotto compattato o che questo ne copra uno meno compattato. Ciascun posizionamento di prodotti miscelati deve essere chiaramente specificato e convalidato;
  - c) il modello di carico dei contenitori di irraggiamento intorno alla sorgente (modo discontinuo) o il percorso nella camera (modo continuo);
  - d) quantità limite, massima e minima, della dose assorbita dal prodotto (e relativa dosimetria di routine);

- e) quantità limite, massima e minima, della dose assorbita dal contenitore di irraggiamento e relativa dosimetria di routine per controllare tale dose assorbita;
- f) altri parametri del processo, tra cui ritmo delle dosi, durata massima di esposizione, numero di esposizioni, ecc..

Se l'irraggiamento è effettuato da terzi, nel contratto devono figurare almeno i punti d) ed e) della specifica del processo di irraggiamento.

## **Collaudo dell'impianto**

### *Considerazioni generali*

- 12. Il collaudo consiste nell'ottenere e nel documentare la constanza del funzionamento dell'impianto di irraggiamento nell'ambito di determinati limiti, se fatto funzionare conformemente alla specifica del processo. Ai fini del presente allegato, tali limiti sono le dosi massima e minima di assorbimento per il contenitore di irraggiamento. Deve essere vietato apportare all'impianto, all'insaputa dell'operatore, cambiamenti tali da provocare l'irraggiamento del contenitore con una dose che esca da tali limiti.
- 13. Il collaudo dovrebbe comprendere i seguenti elementi:
  - a) progetto;
  - b) prova di distribuzione della dose ("dose mapping");
  - c) documentazione;
  - d) requisiti per un nuovo collaudo.

### *Dispositivi di irraggiamento gamma*

#### *Progetto*

- 14. La dose assorbita da una data parte di un contenitore di irraggiamento posto in un punto preciso del dispositivo di irraggiamento dipende in primo luogo dai seguenti fattori:
  - a) attività e geometria della sorgente;
  - b) distanza tra sorgente e contenitore;
  - c) durata dell'irraggiamento, indicata dal timer o dalla velocità del dispositivo di trasporto;
  - d) composizione e densità della sostanza e degli altri prodotti situati tra la sorgente e quella parte del contenitore.
- 15. La dose assorbita complessiva dipende inoltre dal percorso dei contenitori all'interno del dispositivo di irraggiamento continuo o dal modello di carico in quello discontinuo nonché dal numero di cicli di esposizione.

## ■ Allegato 12 Impiego delle radiazioni ionizzanti nella fabbricazione dei medicinali

16. Se il percorso del dispositivo a irraggiamento continuo è fisso o se il modello di carico di quello discontinuo è costante, per un dato tipo di prodotto e per una determinata potenza della sorgente, i parametri chiave di controllo dell'operatore è la velocità del dispositivo di trasporto o la regolazione del timer.

### Prova di distribuzione della dose

17. Per tale prova il dispositivo deve essere riempito con contenitori di irraggiamento pieni di prodotti fintizi ("dummy") o di una sostanza tipo di densità uniforme. I dosimetri devono essere collocati in un punto qualunque all'interno di almeno tre contenitori di irraggiamento pieni da irradiare, circondati da contenitori simili o da prodotti fintizi. Se il prodotto non è distribuito in modo uniforme, i dosimetri devono essere posti in un numero maggiore di contenitori.
18. Il posizionamento dei dosimetri dipende dalle dimensioni del contenitore di irraggiamento. Ad esempio, per contenitori fino a 1 x 1 x 0,5 m può essere sufficiente una griglia tridimensionale di 20 cm in un punto qualunque del contenitore, comprese le superfici esterne. Se le posizioni di dose massima e minima sono note in base ad una precedente prova delle prestazioni del dispositivo di irraggiamento, alcuni dosimetri possono essere eliminati dalle zone di dose media e sostituiti in modo da formare una griglia di 10 cm nelle zone di dose estrema.
19. Tale prova serve a determinare la dose assorbita massima e minima all'interno del prodotto e sulla superficie del contenitore per un dato insieme di parametri dell'impianto, per una determinata densità del prodotto e per un dato modello di carico.
20. In teoria, nella prova della distribuzione della dose bisogna usare dosimetri di riferimento perché più precisi; in pratica però si possono impiegare dosimetri di routine, a patto di collocare vicino ad essi dosimetri di riferimento nelle posizioni di dose massima e minima previsti e nelle posizioni di controllo di routine in ciascun contenitore di irraggiamento. Le dosi osservate possono essere affette da errori casuali, che possono essere calcolati in base alle variazioni ottenute ripetendo le misure.
21. La dose minima osservata, in base ai valori ottenuti con i dosimetri di routine, necessaria ad assicurare che tutti i contenitori di irraggiamento abbiano ricevuto la dose minima richiesta, deve essere stabilita tenendo conto degli errori casuali dei dosimetri routine impiegati.
22. I parametri del dispositivo di irraggiamento devono essere mantenuti costanti, controllati e registrati durante la prova della distribuzione della dose. Tali registrazioni devono essere conservate insieme con i risultati della dosimetria e con ogni altra registrazione effettuata.

## Sistema di irraggiamento a fascio di elettroni

### Progetto

23. La dose assorbita da una data porzione di prodotto irradiato dipende in primo luogo dai seguenti fattori:
  - a) caratteristiche del fascio, ossia: energia degli elettroni, corrente media del fascio, apertura e uniformità del fascio;
  - b) velocità del dispositivo di trasporto;

- c) composizione e densità del prodotto;
  - d) composizione, densità e spessore del materiale situato tra la finestra di uscita e quella porzione di prodotto;
  - e) distanza tra finestra di uscita e contenitore.
24. I parametri chiave comandati dall'operatore sono le caratteristiche del fascio e la velocità del dispositivo di trasporto.

#### Prova della distribuzione della dose

25. Per tale prova i dosimetri dovrebbero essere posti fra strati di lamine di assorbente omogeneo (prodotto fittizio) o tra strati di prodotti tipo di densità uniforme, in modo che possano essere effettuate almeno dieci determinazioni nel raggio d'azione massimo degli elettroni. (Consultare anche i punti 18-21).
26. I parametri del dispositivo di irraggiamento devono essere mantenuti costanti, controllati e registrati durante la prova della distribuzione della dose. Tali registrazioni devono essere conservate insieme con i risultati della dosimetria e con ogni altra registrazione effettuata.

#### Ripetizione del collaudo

27. Il collaudo deve essere ripetuto in caso di modifica al processo o al dispositivo di irraggiamento suscettibile di influenzare la distribuzione della dose nel contenitore di irraggiamento (ad es. modifica del fascio alla sorgente). L'entità del nuovo collaudo dipenderà dal tipo di cambiamento avvenuto nel dispositivo di irraggiamento o nel carico. Nel dubbio si consiglia di effettuare un nuova collaudo.

#### Locali

28. I locali devono essere tali da isolare i contenitori irradiati da quelli non irradiati, al fine di evitare la contaminazione crociata. Se le sostanze sono trattate all'interno di contenitori di irraggiamento chiusi, non è necessario isolare i prodotti farmaceutici da quelli di altro tipo, a condizione che non vi sia alcun rischio che i primi vengano contaminati dagli altri.

Deve essere eliminata ogni possibilità di contaminazione dei prodotti da parte dei radionuclidi della sorgente.

#### Trattamento

29. I contenitori di irraggiamento devono essere riempiti secondo il modello o i modelli di carico stabiliti durante la convalida.

## ■ Allegato 12 Impiego delle radiazioni ionizzanti nella fabbricazione dei medicinali

30. Durante il processo, la dose impartita ai contenitori di irraggiamento deve essere controllata mediante metodi dosimetrici convalidati. Il rapporto tra tale dose e quella assorbita dal prodotto all'interno del contenitore deve essere definito durante la convalida del processo e all'atto del collaudo dell'impianto.
31. Gli indicatori di radiazioni possono essere utilmente impiegati per distinguere i contenitori irradiati da quelli non irradiati, ma non devono essere il solo mezzo di differenziazione né servire da indice di trattamento soddisfacente.
32. Il trattamento di contenitori con carico misto all'interno della camera di irraggiamento deve essere limitato ai casi in cui, in base ai collaudi effettuati o ad altre prove, si dimostra che la dose ricevuta da tutti i contenitori è compresa nei limiti fissati.
33. Qualora per impartire la dose richiesta sia necessaria più di una esposizione o più di un passaggio attraverso l'impianto, è necessario il consenso del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e il tempo del trattamento non deve superare un dato periodo prestabilito. In caso di interruzione accidentale durante l'irraggiamento, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere avvertito nel caso in cui l'interruzione richieda un prolungamento dell'irraggiamento al di là del periodo prestabilito.
34. I prodotti non irradiati devono sempre essere isolati da quelli irradiati usando, tra l'altro, indicatori di radiazioni (31) e locali adeguatamente progettati (28).

### *Dispositivi di irraggiamento gamma*

35. In caso di irraggiamento continuo, i dosimetri devono essere collocati in modo che almeno due di essi siano sempre esposti alle radiazioni.
36. In caso di irraggiamento discontinuo, almeno due dosimetri devono essere esposti in posizioni corrispondenti alla posizione di dose minima.
37. Gli impianti ad irraggiamento continuo devono essere dotati di un indicatore di corretta posizione della sorgente e di un dispositivo di collegamento tra posizione della sorgente e movimento del dispositivo di trasporto; la velocità di quest'ultimo dovrebbe essere controllata continuamente e registrata.
38. Nei sistemi ad irraggiamento discontinuo devono essere controllati e registrati il movimento della sorgente e i tempi di esposizione di ogni fase.
39. Per una data dose richiesta, il timer o la velocità del dispositivo di trasporto devono essere regolati in base alla potenza della sorgente e il periodo di validità di tali valori dovrebbe essere registrato e rispettato.

### *Dispositivi di irraggiamento a fascio di elettroni*

40. Un dosimetro deve essere collocato in ciascun contenitore.

41. È opportuno registrare continuamente la corrente media e l'energia degli elettroni, l'apertura del fascio e la velocità del dispositivo di trasporto controllando che tali variabili, ad eccezione dell'ultima, siano comprese entro limiti definiti, stabiliti all'atto del collaudo, data la loro tendenza a cambiare istantaneamente.

## **Documentazione**

42. Il numero dei contenitori ricevuti, irradiati e rispediti deve corrispondere con la relativa documentazione; ogni eventuale discordanza deve essere segnalata e corretta.
43. Per ogni lotto consegnato l'operatore dell'impianto di irraggiamento deve certificare per iscritto la dose ricevuta da ciascun contenitore irradiato.
44. Le registrazioni dei dati relativi al trattamento e al controllo di ogni fase di irraggiamento devono essere controllate e firmate da un responsabile e conservate; il sistema e il luogo di conservazione devono essere stabiliti di comune accordo tra l'operatore dell'impianto e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
45. La documentazione relativa alla convalida e al collaudo dell'impianto deve essere conservata per un anno dopo la data di scadenza o almeno per cinque anni a decorrere dalla data di rilascio dell'ultimo prodotto trattato dall'impianto.

## **Controllo microbiologico**

46. Tale controllo spetta alla casa farmaceutica e potrebbe comprendere il controllo dell'ambiente in cui il prodotto è fabbricato e il controllo pre-irraggiamento, conformemente ai requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio.



## **ALLEGATO 13 FABBRICAZIONE DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI DA SOTTOPORRE A Sperimentazione**

### **Introduzione**

Le specialità medicinali destinate alla sperimentazione a scopo di ricerca o di ulteriore sviluppo attualmente non rientrano nel campo di applicazione della normativa comunitaria in materia di commercializzazione o fabbricazione dei prodotti.

Tuttavia, nella direttiva 91/356/CEE sulla buona prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano è stato incluso un considerando in base al quale gli Stati membri possono esigere la conformità con i principi sulla buona fabbricazione delle specialità medicinali destinate alla sperimentazione clinica. In un documento (III/3044/91) del gennaio 1991 è stato suggerito che è illogico escludere le specialità da sottoporre a sperimentazione dai controlli altrimenti applicabili alle forme farmaceutiche di cui esse rappresentano il prototipo; le osservazioni sollevate in merito dalle parti interessate sono state perlopiù concordi con quanto suggerito.

È stato quindi deciso di redigere il presente allegato alla guida dell'UE alle norme di buona fabbricazione, affinché sia gli Stati membri che hanno introdotto controlli su base volontaria, sia i produttori di specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione abbiano un punto di riferimento per consentire lo sviluppo di norme comuni in tutti gli Stati membri.

Attualmente la Commissione sta elaborando un progetto di direttiva sulla sperimentazione clinica e, se si rivelasse necessario, si procederà ad una modifica di questa prima revisione dell'allegato.

Sebbene anche le specialità medicinali ad uso veterinario debbano essere preparate rispettando le condizioni indicate nella guida, molti elementi del presente allegato derivano dalla buona prassi clinica applicabile ai pazienti e sono quindi specifici delle specialità medicinali ad uso umano da sottoporre a sperimentazione.

*Nota:*

*I principi e molte indicazioni dettagliate della guida alle norme di buona fabbricazione delle specialità medicinali (Volume IV della serie "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea") ed altre indicazioni pubblicate dalla Commissione europea (ad es. la convalida dei metodi di inattivazione/eliminazione dei virus) si applicano alla preparazione di specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione clinica.*

*Il presente allegato tratta specificatamente delle procedure di fabbricazione che potrebbero differire nel caso delle specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione, le quali di norma non vengono fabbricate secondo metodi prestabiliti e talvolta mancano di netta caratterizzazione nelle fasi iniziali dello sviluppo clinico. L'allegato contiene anche indicazioni per ordinare, spedire e restituire forniture di medicinali, ricollegandosi direttamente alla guida di buona pratica clinica (revisione del 1° gennaio 1997).*

## Conduzione aziendale per la qualità

1. Alcuni processi di produzione di specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione ancora sprovviste di autorizzazione all'immissione in commercio potrebbero non essere convalidati al livello altrimenti necessario per una produzione su vasta scala. Per le specialità sterili la convalida dei processi di sterilizzazione dovrebbe essere uguale a quella delle specialità autorizzate ad essere commercializzate. Le specificazioni e le istruzioni per la produzione di specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione possono variare nel corso del loro sviluppo. L'aumento della complessità del processo di produzione di tali specialità richiede un sistema di garanzia della qualità estremamente efficace.
2. Il sistema di garanzia della qualità progettato, applicato e verificato dal fabbricante deve essere oggetto di procedure scritte e conservate dallo sponsor, tenendo conto delle norme di buona fabbricazione concernenti le specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione.
3. Le operazioni di confezionamento ed etichettatura sono spesso effettuate dopo il rilascio del prodotto sfuso e conformemente alle prescrizioni specifiche delle diverse sperimentazioni da effettuare. Queste operazioni sono molto importanti ai fini dell'integrità della sperimentazione clinica. Pertanto, l'autoispezione o le verifiche ispettive esterne, così come definite negli orientamenti comunitari sulla buona prassi clinica e nel paragrafo 9.2. della guida alle norme di buona fabbricazione, costituiscono parte integrante del sistema di garanzia della qualità.

## Il personale

4. Sebbene il numero complessivo degli addetti sia molto probabilmente esiguo, la produzione e il controllo della qualità devono essere effettuati da persone diverse. Tutte le operazioni di produzione devono svolgersi sotto il controllo di un responsabile chiaramente designato. Il personale addetto al rilascio di specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione deve essere adeguatamente addestrato sui sistemi di qualità, le norme di buona fabbricazione e i requisiti regolamentari specifici per questo tipo di prodotti e non deve coincidere con il personale addetto alla produzione.

## Locali e apparecchiature

5. Durante la produzione di specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione può accadere che diversi prodotti vengano lavorati contemporaneamente negli stessi locali, rendendo ancora più pressante la necessità di ridurre al minimo qualsiasi rischio di contaminazione, compresa la contaminazione crociata, applicando procedure adeguate.
6. Per fabbricare le specialità particolari di cui al paragrafo 3.6. della guida alle norme di buona fabbricazione può essere accettabile la produzione a campagna invece che all'interno di strutture dedicate e autosufficienti. Poiché la tossicità dei materiali potrebbe essere parzialmente ignota, il fattore igiene assume un'importanza particolare; occorre tenere conto della solubilità della specialità e degli eccipienti nei vari solventi di purificazione.

7. La convalida dei processi asettici presenta problemi specifici in caso di piccoli lotti, poiché il numero di unità riempite potrebbe corrispondere al quantitativo massimo delle unità riempite in produzione. Il riempimento e la sigillatura sono spesso effettuati a mano e presentano quindi grossi rischi per la sterilità, pertanto occorre dedicare particolare attenzione al monitoraggio delle condizioni ambientali.

## Documentazione

8. Le specificazioni (per le materie prime, i materiali per il condizionamento primario, i prodotti semilavorati, sfusi e finiti), le formule di fabbricazione e le istruzioni per la lavorazione e il confezionamento possono subire modifiche nel corso dello sviluppo della specialità medicinale. Ogni nuova versione deve tenere conto dei dati più recenti, della tecnologia del momento e dei requisiti imposti dai regolamenti e dalla farmacopea e deve fare riferimento alla versione precedente per consentire di rintracciare il documento anteriore. Le ragioni delle modifiche devono essere registrate.
9. Può non essere necessario presentare la formula originale e le istruzioni per la lavorazione, ma ogni operazione di fabbricazione o fornitura deve essere accompagnata da istruzioni e registrazioni scritte in maniera chiara ed adeguata. I dati registrati sono particolarmente importanti per la preparazione della versione finale dei documenti da utilizzare nella
10. I dati sulla fabbricazione dei lotti devono essere conservati per almeno due anni dalla conclusione della sperimentazione clinica, oppure per almeno due anni dalla sua formale cessazione o per il tempo indicato nei requisiti regolamentari.

## *Ordine di lavorazione*

11. Può richiedere la lavorazione e/o il confezionamento di un determinato numero di unità ed eventualmente anche la spedizione. Può provenire esclusivamente dallo sponsor ed essere indirizzato al fabbricante di una specialità medicinale da sottoporre a sperimentazione. Deve essere scritto (eventualmente trasmesso per via elettronica) e sufficientemente preciso per evitare qualsiasi ambiguità, essere formalmente autorizzato e contenere un riferimento al fascicolo approvato con le specifiche della specialità in questione.

## *Fascicolo con le specifiche della specialità medicinale*

12. Tutte le informazioni necessarie per redigere dettagliate istruzioni scritte per la lavorazione, il confezionamento, le prove per la verifica del controllo di qualità, il rilascio dei lotti, le modalità di conservazione e/o spedizione devono essere contenute in un fascicolo con le specifiche della specialità medicinale, che deve essere costantemente aggiornato per garantire la possibilità di risalire alle versioni precedenti della documentazione.

## ■ Allegato 13 Specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione \_\_\_\_\_

### *Formule di fabbricazione e istruzioni per la lavorazione*

13. Qualsiasi modifica deve essere apportata in base ad una procedura scritta che deve tenere conto di tutte le possibili implicazioni per la stabilità e la bioequivalenza della specialità medicinale. Le modifiche devono essere autorizzate solo da una persona responsabile ed essere chiaramente registrate.

### *Istruzioni per il confezionamento*

14. Il confezionamento e l'etichettatura delle specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione tendono ad essere più complessi e più passibili di errori (che sono anche più difficili da individuare) rispetto alle specialità autorizzate quando vengono utilizzate etichette "in cieco". Le procedure di supervisione, tra cui il controllo incrociato delle etichette e la verifica della pulizia delle linee, nonché i controlli indipendenti da parte del personale addetto alla qualità devono essere opportunamente intensificati.
15. Le specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione devono essere confezionate singolarmente per ciascun paziente che prende parte alla sperimentazione clinica. Le istruzioni per il confezionamento si basano sull'ordine di lavorazione. Contrariamente a quanto accade nella produzione su vasta scala di specialità medicinali già autorizzate, i lotti delle specialità da sottoporre a sperimentazione possono essere suddivisi in diversi lotti di confezionamento ed essere confezionati in differenti operazioni a distanza di tempo.
16. Il numero delle unità da confezionare deve essere specificato prima di iniziare l'operazione, tenendo conto anche del numero delle unità necessarie per effettuare i controlli della qualità e il numero di campioni da conservare. Al termine del processo di confezionamento ed etichettatura occorre effettuare una riconciliazione.

### *Istruzioni per l'etichettatura*

17. Sulle etichette devono essere indicati:
- il nome dello sponsor;
  - la forma farmaceutica della dose, la modalità di somministrazione, la quantità per unità di dose (con nome/identificazione della specialità e dosaggio in caso di sperimentazione aperta);
  - il lotto e/o codice per identificare il contenuto e le operazioni di confezionamento;
  - il numero di identificazione del soggetto sperimentale, se del caso;
  - le istruzioni per l'uso;
  - la menzione "da utilizzare esclusivamente per sperimentazioni cliniche"
  - il nome dello sperimentatore (se non incluso in forma codificata nel codice di riferimento della sperimentazione);
  - un codice di riferimento della sperimentazione che permetta di identificarne il sito e lo sperimentatore;
  - le modalità di conservazione;

- j) il periodo di validità (data di utilizzo, data di scadenza o, se del caso, di un eventuale riesame) espresso in mese/anno;
- k) la menzione “tenere fuori dalla portata dei bambini” a meno che l'utilizzo sia solo ospedaliero;

La confezione esterna può riportare simboli o pittogrammi atti a rendere più chiare alcune delle informazioni sopra elencate e la dicitura “restituire le confezioni vuote e i prodotti inutilizzati”.

In base all'ordine di lavorazione, possono eventualmente essere indicate ulteriori informazioni, ad esempio qualsiasi avvertimento o istruzione per l'utilizzo della specialità. Di ogni etichetta deve essere conservata una copia da accludere alla documentazione concernente il lotto.

18. Il condizionamento primario deve riportare le indicazioni di cui al paragrafo 18, lettere da a) a f) se la confezione esterna menziona le indicazioni elencate alle lettere da a) a k).
19. Se la confezione esterna menziona le indicazioni di cui al paragrafo 18, lettere da a) a k) e il condizionamento primario è in forma di blister o di piccole unità di confezionamento primario (ad es. ampolle) sulle quali non è possibile riportare le indicazioni di cui alle lettere da a) a f), sul condizionamento primario devono almeno comparire le indicazioni di cui alle lettere a), c) e d) e le modalità di somministrazione nel caso delle ampolle.
20. Nel caso in cui la data di scadenza venga prolungata, occorre apporre un'ulteriore etichetta sulle specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione, in cui figuri la nuova data di scadenza e nuovamente il numero di lotto. Tale etichetta può essere sovrapposta a quella originale, tuttavia per agevolare il controllo della qualità non deve andare a coprire il numero di lotto originale. Questa operazione può essere effettuata in loco dagli addetti alla supervisione della sperimentazione o dal farmacista del sito in cui si svolge una sperimentazione, conformemente alle procedure specifiche e standard e, se del caso, sotto contratto. L'operazione deve essere sottoposta ad un secondo controllo. I dati relativi a tale operazione vanno registrati ed allegati alla documentazione della sperimentazione clinica e dei lotti di produzione.

#### *Documentazione di fabbricazione e di confezionamento dei lotti*

21. I dati concernenti la fabbricazione e il confezionamento dei lotti devono essere registrati in maniera sufficientemente dettagliata per consentire di ricostruire accuratamente la sequenza delle varie operazioni. Questa documentazione deve contenere qualsiasi osservazione pertinente che può aumentare le conoscenze sulla specialità, migliorare le operazioni di fabbricazione e giustificare le procedure seguite.

## Produzione

### *Materie prime*

22. L'affidabilità della produzione nel tempo può dipendere dalla qualità delle materie prime utilizzate, le cui proprietà fisiche e chimiche devono essere definite, documentate nelle relative specificazioni e verificate. Le specificazioni dei principi attivi devono essere espresse nel modo più esauriente possibile in funzione delle attuali conoscenze scientifiche. Le specificazioni dei principi attivi e degli eccipienti devono essere periodicamente riesaminate con l'evolversi della sperimentazione e all'occorrenza aggiornate.
23. Devono essere fornite informazioni dettagliate sulla qualità dei principi attivi e degli eccipienti per poter riconoscere ed eventualmente decidere di apportare modifiche alla produzione.

### *Operazioni di fabbricazione*

24. Nella fase di sviluppo di una specialità medicinale non sempre è possibile utilizzare procedure convalidate, quindi è più difficile individuare in anticipo i parametri critici e i controlli in linea che permetterebbero di tenere sotto controllo tali parametri. In questo caso di norma è possibile dedurre i parametri provvisori di produzione e i controlli in linea dall'esperienza acquisita con specialità affini. Il personale con mansioni di alta responsabilità deve prestare particolare attenzione in modo da sapere impartire le necessarie istruzioni, adattandole costantemente in funzione dell'esperienza acquisita nel corso della produzione.
25. La riconciliazione è una parte essenziale del controllo delle operazioni di fabbricazione. Le rese teoriche e quelle effettive devono essere confrontate e le differenze anormali esaminate attentamente.
26. L'inattivazione/eliminazione dei virus o di altre impurità di origine biologica, ove necessarie, devono essere pari a quelle effettuate per le specialità medicinali già autorizzate alla vendita. Le procedure di igiene devono essere molto severe e concepite come se nulla fosse noto sulla tossicità della specialità medicinale da sottoporre a sperimentazione. Qualora alcuni processi, ad es. la fase di miscelazione, non fossero stati convalidati, potrebbero risultare necessari ulteriori controlli della qualità.

### *Principi applicabili alla specialità medicinale di confronto*

27. Negli studi che prevedono il confronto di una specialità medicinale da sottoporre a sperimentazione con una specialità già autorizzata occorre prestare attenzione per assicurare l'integrità e la qualità della specialità di confronto (forma farmaceutica definitiva, materiali di confezionamento, modalità di conservazione, ecc.). Quando si rendono necessarie importanti modifiche al prodotto, devono essere resi disponibili dati (concernenti la stabilità, la dissoluzione comparativa, la biodisponibilità) a dimostrazione che tali modifiche non alterano significativamente le caratteristiche originali di qualità del prodotto.

28. Poiché la data di scadenza sulla confezione originale è stata definita per la specialità medicinale in quella determinata confezione e non può valere qualora il prodotto venga riconfezionato in un contenitore diverso, spetta allo sponsor definire una data di utilizzo da indicare sull'etichetta, tenuto conto della natura del prodotto, delle caratteristiche del contenitore e delle modalità di conservazione a cui tale specialità potrebbe essere assoggettata. La nuova data di utilizzo non può eccedere la data di scadenza della confezione originale. In assenza di una data entro la quale il prodotto rimane stabile, oppure se la stabilità non viene seguita nel corso della sperimentazione, tale data non può superare il 25% del periodo rimanente tra la data di riconfezionamento e la data di scadenza indicata dal fabbricante sul contenitore originale del prodotto sfuso oppure, in funzione di quanto si verifichi prima, non può superare i sei mesi dalla data di riconfezionamento.

#### *Codice di randomizzazione*

29. Le procedure devono descrivere le modalità di determinazione, distribuzione, gestione e mantenimento dei codici di randomizzazione utilizzati nel confezionamento di specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione.

#### *Operazioni per la sperimentazione in cecità*

30. Per consentire la corretta identificazione delle specialità da somministrare in cecità, occorre predisporre un apposito sistema, il quale, assieme al codice e alla lista di randomizzazione deve consentire la corretta identificazione della specialità medicinale, inclusa ogni necessaria operazione di rintracciamento dei codici e dei lotti della specialità prima dell'operazione di attribuzione "in cieco".
31. Vanno conservati alcuni campioni delle specialità medicinali già attribuiti per la sperimentazione in cecità.

#### **Controllo della qualità**

32. Poiché i processi possono non essere standardizzati o completamente convalidati, la verifica del prodotto finito assume maggiore importanza per garantire che ciascun lotto sia conforme alle specificazioni richieste.
33. Il controllo della qualità deve mirare in particolare a verificare la conformità con le specificazioni inerenti all'efficacia delle specialità medicinali, in particolare:
- precisione della dose terapeutica o unitaria: omogeneità, uniformità del contenuto;
  - rilascio dei principi attivi: solubilità, tempo di dissoluzione, ecc.
  - valutazione della stabilità, se necessario in condizioni di accelerazione e sollecitazione, determinazione delle modalità preliminari di conservazione e periodo di validità della specialità.

Se necessario il controllo della qualità deve anche prevedere la verifica della somiglianza di aspetto, odore e sapore delle specialità da somministrare in cecità.

## ■ Allegato 13 Specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione

---

34. Devono essere conservati campioni di ciascun lotto di produzione sotto la responsabilità del fabbricante o dell'importatore che ha immesso il lotto nel mercato comunitario. Tali campioni vanno conservati nel condizionamento primario utilizzato per lo studio o in un contenitore adatto a conservare la sostanza sfusa per almeno un anno oltre la data di scadenza o per due anni dalla conclusione della sperimentazione clinica (dei due vale il periodo più lungo). Se il campione non viene conservato nel condizionamento utilizzato per lo studio, occorre fornire informazioni sulla stabilità della sostanza per giustificare il periodo di validità.

## Rilascio dei lotti

35. Il rilascio della specialità medicinale avviene spesso in due fasi: prima e dopo il confezionamento finale:
- valutazione del prodotto sfuso: deve includere tutti i fattori rilevanti, tra cui le condizioni di produzione, i risultati delle verifiche in linea, una revisione della documentazione di produzione e la conformità con il fascicolo contenente le specifiche della specialità e con l'ordine di lavorazione.
  - valutazione del prodotto finito: deve includere, oltre a quanto indicato per il prodotto sfuso, tutti i fattori rilevanti, tra cui le condizioni di confezionamento, i risultati delle verifiche in linea, una revisione della documentazione di confezionamento e la conformità con il fascicolo contenente le specifiche della specialità e con l'ordine di lavorazione.

## Libera circolazione

36. Dal momento in cui le specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione vengono rilasciate ("lasciapassare tecnico") da personale adeguatamente qualificato, non è giustificata l'imposizione di successive analisi se la specialità viene spedita in un altro Stato membro, a condizione che la specialità in questione sia accompagnata da documentazione comprovante l'esecuzione di analisi di controllo e il rilascio del prodotto nello Spazio economico europeo.
37. Fabbricazione e analisi affidate a terzi
38. Il contratto deve indicare chiaramente, tra l'altro, che le specialità medicinali sono destinate alla sperimentazione clinica. Le parti contraenti devono lavorare in stretta collaborazione.

## Contestazioni

39. Le conclusioni di qualsiasi indagine effettuata in seguito a contestazione devono essere oggetto di discussione tra il fabbricante e lo sponsor (se non coincidono), oppure tra la persona responsabile designata dal fabbricante e la persona responsabile della sperimentazione clinica in questione, allo scopo di valutare le eventuali ripercussioni sulla sperimentazione e sullo sviluppo della specialità medicinale.

## Ritiro e restituzione

40. Occorre prevedere una procedura che consenta di rintracciare le specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione (ad es. in caso di ritiro di prodotti difettosi o di restituzione dei prodotti a sperimentazione conclusa o per scadenza della validità) e di documentare questa fase. Tale procedura deve essere nota allo sponsor, allo sperimentatore, e agli addetti al controllo oltre che al responsabile del ritiro.

## Spedizione – Restituzione – Distruzione

41. Queste operazioni vanno effettuate in base ad una procedura scritta.

### *Spedizione*

42. La spedizione delle specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione viene effettuata in base agli ordini impartiti dallo sponsor nell'ordine di consegna.
43. Le specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione vengono inviate ad uno sperimentatore solo dopo una procedura di rilascio che prevede due fasi: il rilascio del prodotto dopo il controllo della qualità ("lasciapassare tecnico") e l'autorizzazione ad utilizzare il prodotto concessa dallo sponsor ("lasciapassare regolamentare"). Entrambe le fasi devono essere registrate e i relativi dati conservati.
44. La confezione deve garantire l'integrità del prodotto durante il trasporto e in depositi intermedi. Eventuali aperture o manomissioni delle confezioni devono essere immediatamente rilevabili.
45. Lo sponsor deve accertarsi che il prodotto venga consegnato in condizioni adeguate al giusto destinatario, che deve accusare ricezione.
46. Deve essere conservato un inventario dettagliato delle spedizioni effettuate dal fabbricante, in cui i destinatari siano chiaramente identificati.
47. Le specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione possono essere trasferite da un sito di sperimentazione all'altro solamente in via eccezionale e solo nel caso di specialità molto costose, disponibili per la sperimentazione in quantità limitata o in caso di emergenza. Tali trasferimenti devono rispettare procedure standard che prevedano la differenziazione delle possibili località di provenienza della specialità da trasferire (dal magazzino controllato dallo sponsor, dalla farmacia di un sito di sperimentazione, o dallo sperimentatore). Se la specialità da trasferire si trova presso lo sperimentatore e non nella farmacia, devono essere prese particolari precauzioni e attuati controlli prima di utilizzarla in un altro sito di sperimentazione. Nella maggior parte dei casi, la specialità dovrà essere restituita allo sponsor affinché possa rietichettarla e riesaminare le specificazioni del prodotto finito per garantirne l'idoneità al nuovo uso e al nuovo rilascio.

### *Restituzione*

48. Le specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione devono essere restituite in base a condizioni prestabilite definite dallo sponsor e specificate in procedure scritte approvate dal personale autorizzato.

■ Allegato 13 Specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione \_\_\_\_\_

49. Le specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione restituite devono essere chiaramente identificate e conservate in un'apposita area. Devono essere conservati i dati di tutte le specialità restituite.

*Distruzione*

50. Lo sponsor deve provvedere alla distruzione delle specialità medicinali usate, pertanto le specialità medicinali da sottoporre a sperimentazione non devono essere distrutte dal fabbricante senza autorizzazione scritta dello sponsor.
51. Le operazioni di registrazione della distruzione devono essere effettuate in modo tale da poterne dare un rendiconto. I dati devono essere conservati dallo sponsor. La distruzione deve essere effettuata solo a conclusione della sperimentazione clinica e dopo la stesura della relazione finale.
52. Qualora il fabbricante riceva l'incarico di distruggere le specialità medicinali, deve presentare allo sponsor una certificazione dell'avvenuta distruzione o una ricevuta equivalente. Questi documenti devono indicare chiaramente i lotti e/o il numero dei pazienti interessati e i quantitativi effettivamente distrutti.

## **ALLEGATO 14 FABBRICAZIONE DI MEDICINALI DERIVATI DA SANGUE UMANO O DA PLASMA UMANO**

### **Principio**

I medicinali derivati da sangue o plasma umano presentano caratteristiche particolari derivanti dalla natura biologica del materiale di partenza. Per esempio, gli agenti patogeni, in particolare i virus, possono contaminare il materiale di partenza. La prevenzione della trasmissione dei virus tramite tali medicinali si basa perciò sul controllo dei materiali di partenza e della loro origine, nonché sul successivo procedimento di fabbricazione, fra cui la rimozione e l'inattivazione dei virus.

Dato che tutte le fasi della fabbricazione, compresa la raccolta di sangue o plasma, influiscono sulla qualità dei prodotti finali, la raccolta di sangue o plasma per la produzione di derivati dev'essere considerata parte del processo di fabbricazione e deve quindi aver luogo in base a un appropriato sistema di garanzia della qualità ed alle norme di buona fabbricazione in vigore. (\*)

Conformemente alla direttiva 89/381/CEE, le misure necessarie per prevenire la trasmissione di malattie infettive devono comprendere quelle attualmente raccomandate dal Consiglio d'Europa (cfr. "Guida alla preparazione, impiego e garanzia di qualità dei componenti del sangue", Council of Europe Press, ISBN 92-871-1808-4) e dalla Organizzazione mondiale della Sanità (cfr. trentanovesimo rapporto del Comitato degli esperti OMS sulla standardizzazione biologica, rapporto tecnico OMS serie 786, 1989).

Il presente allegato deve inoltre essere letto tenendo presenti le linee guida adottate dal CSM, in particolare "Medicinali derivati dal sangue e dal plasma umano" e "Convalida delle procedure di rimozione e inattivazione dei virus" (Vol. III, supplemento 2 della serie "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea").

Dato che varie disposizioni del presente allegato si applicano anche al plasma, ai prodotti derivati dal plasma, ai componenti cellulari e al sangue intero, ad uso delle autorità competenti che desiderano controllare tali componenti è stato aggiunto un paragrafo che riguarda soltanto i componenti cellulari e il sangue intero. Va rilevato tuttavia che attualmente tali componenti non rientrano nel campo d'applicazione della legislazione farmaceutica comunitaria.

Nel presente allegato non è trattata la fabbricazione di medicinali derivati da sangue placentare, che sono prodotti e utilizzati in alcuni Stati membri. Il presente allegato non contiene perciò particolari disposizioni per quanto concerne la fabbricazione di tali medicinali; nondimeno, alla loro fabbricazione si applicano tutte le relative disposizioni della Guida alle norme di buona fabbricazione.

---

(\*) Ai medicinali derivati da sangue o plasma umano si applicano, a meno che diversamente specificato, i capitoli generali della Guida alle norme di buona fabbricazione. A questo tipo di medicinali si applicano anche alcuni degli allegati, fra cui "fabbricazione di medicinali sterili", "impiego delle radiazioni ionizzanti nella fabbricazione dei medicinali" e l'allegato "medicinali di origine biologica".

## Gestione della qualità

1. L'assicurazione della qualità deve riguardare tutti gli aspetti della fabbricazione, a cominciare dal donatore, le sacche del sangue, le soluzioni anticoagulanti, e compresa la raccolta, la conservazione, il trasporto, la lavorazione, il controllo di qualità e la consegna del prodotto finito (').
2. Devono essere trattati soltanto sangue o plasma raccolti in centri soggetti a ispezione e approvati da un'autorità competente.
3. Normalmente, su frazioni intermedie dei prodotti derivanti dal sangue la verifica completa dei requisiti qualitativi e quantitativi menzionati nelle specifiche dei materiali di partenza non viene eseguita. Basteranno i resoconti dei controlli redatti dal produttore del materiale intermedio, compreso il plasma, purché il produttore sia un fabbricante autorizzato in conformità alla legislazione comunitaria, sia sottoposto regolarmente a ispezioni ed abbia dato prova di affidabilità e di qualità costante nel tempo.
4. I risultati dei controlli eseguiti sui donatori accettati devono far parte della documentazione di qualità del centro di raccolta e devono essere a disposizione del fabbricante.

## Locali ed apparecchiature

5. La raccolta del sangue può essere effettuata come a "campagna", in un locale dedicato esclusivamente a tale scopo per il tempo necessario, oppure può essere eseguita entro apposite strutture a ciò permanentemente adibite. Tali strutture dedicate non sono richieste per le operazioni di confezionamento. Mentre devono essere usate per la lavorazione del sangue e del plasma.
6. Al fine di prevenire la contaminazione crociata, le infrastrutture impiegate per operazioni di fabbricazione che comportano l'uso di prodotti che sono stati sottoposti a un processo di rimozione o inattivazione dei virus devono essere adibite soltanto a tali attività ed essere separate da quelle utilizzate per medicinali non trattati.

## Raccolta del sangue

7. Il metodo usato per disinfeccare la cute del donatore dev'essere chiaramente definito e di comprovata efficacia. Occorre poi attenersi sempre a tale metodo.
8. L'identità di ciascun donatore dev'essere registrata durante la selezione ed essere confermata prima del prelievo. Durante l'aferesi manuale, al termine del prelievo sarà necessaria una terza identificazione, preferibilmente tramite verifica della firma.
9. Occorre fare particolare attenzione alla corretta etichettatura ed identificazione (numero di codice) dei campioni dei donatori.

---

(\*) Va rilevato che per i centri di raccolta del sangue e di plasmaferesi non si applica necessariamente, anche se sarebbe desiderabile, l'organigramma previsto di norma per un impianto di fabbricazione, con un capo servizio produzione e un capo servizio controllo della qualità a tempo pieno e la o le persone qualificate di cui al capitolo 2 della Guida.

10. Deve essere posto in atto un sistema che consenta di seguire il percorso fatto da ciascuna donazione, sia partendo dal donatore [e dalla sacca di sangue] sia partendo dal prodotto finito, con un sistema che preveda anche l'identificazione del cliente (ospedale o singolo operatore sanitario). Normalmente compete a questo cliente identificare l'accettore.
11. Misure successive alla raccolta: deve essere posta in atto una procedura operativa standard per lo scambio di informazioni fra il centro di raccolta del sangue e il centro di fabbricazione o frazionamento, in modo che tale scambio abbia luogo nei casi in cui:
  - successivamente alla donazione si riscontri che il donatore non soddisfa i criteri sanitari previsti al momento per i donatori;
  - si scopra che la prova dei marcatori virali non è stata eseguita secondo le procedure approvate;
  - il donatore presenti una sieroconversione o sviluppa una malattia infettiva a causa di un agente trasmissibile (HBV, HCV ed altri virus dell'epatite non A, non B, non C, HIV 1 e 2 ed altri virus, in base alle attuali conoscenze scientifiche);
  - l'accettore sviluppi un'infezione posttrasfusionale dipendente dal donatore o che può essere fatta risalire ad esso.

In questi casi, bisogna sempre riesaminare la documentazione del lotto e ricontrollare i prodotti finiti. Occorre valutare attentamente se sia necessario ritirare il lotto interessato, tenendo presenti criteri quali la malattia, il tipo di sieroconversione, le dimensioni del pool, il lasso di tempo intercorso fra la donazione e la sieroconversione, la natura del prodotto e il relativo metodo di fabbricazione.

## Produzione e controllo della qualità

12. Le temperature di conservazione specificate per il sangue, il plasma e i prodotti intermedi durante il trasporto dai centri di raccolta ai fabbricanti o fra diversi luoghi di fabbricazione, devono essere verificate e convalidate. Lo stesso vale per la distribuzione di tali prodotti.
13. Prima del rilascio per la distribuzione e/o il frazionamento, il sangue e il plasma ottenuti tramite donazione, o qualsiasi prodotto da essi derivato, devono essere sottoposti a controlli e risultare non reattivi ai seguenti marcatori di specifici agenti patogeni:
  - HBsAg, tramite un test ELISA o RIA convalidato e sensibile;
  - anticorpi contro l'HIV 1 e l'HIV 2;
  - anticorpi contro l'HCV;
  - anticorpi contro la sifilide (\*).

---

(\*) In Danimarca questa prova non è richiesta.

## ■ Allegato 14 Medicinali derivati da sangue umano o da plasma umano

In base alle conoscenze che si stanno acquisendo sugli agenti infettivi ed alla disponibilità di metodi di controllo appropriati, si dovrà valutare l'opportunità di eseguire prove per l'individuazione di altri virus.

14. Alcune operazioni di fabbricazione possono mettere in pericolo il prodotto ed occorre tenere presenti i seguenti fattori:
  - la manipolazione scorretta o l'ambiente contaminato possono causare la presenza di batteri che possono provocare l'accumulo di pirogeni;
  - i reagenti usati nella fabbricazione (enzimi da estratti di tessuti, quali la pepsina o la trombina, oppure anticorpi monoclonali utilizzati per la cromatografia di affinità) possono dar luogo alla presenza di virus;
  - i metodi di fabbricazione possono introdurre contaminanti chimici quali gli enzimi, la pepsina, i solventi, i detergenti e gli anticorpi o altri legandi utilizzati per la cromatografia.
15. L'efficacia delle procedure di purificazione e di sterilizzazione dev'essere controllata e convalidata regolarmente.
16. Sulle etichette poste sulle singole unità di plasma immagazzinate prima del pooling e del frazionamento devono essere indicati almeno il numero d'identificazione della donazione, il nome e l'indirizzo del centro di raccolta del plasma, il numero di lotto del contenitore, la temperatura di conservazione, il volume totale o peso del plasma, la quantità e il tipo dell'anticoagulante usato e la data di raccolta e/o separazione.
17. Allo scopo di ridurre al minimo la contaminazione microbiologica del plasma o le possibilità d'introduzione di sostanze estranee, il pooling e lo scongelamento del plasma devono essere eseguiti in un'area decontaminata perlomeno di grado D, indossando mascherine e guanti. I metodi adottati per l'apertura delle sacche ed il pooling e lo scongelamento del plasma devono essere sottoposti regolarmente a controllo.
18. I medicinali che sono stati sottoposti ad un processo di rimozione o inattivazione dei virus devono essere chiaramente differenziati da quelli che non hanno subito tale trattamento.
19. La convalida dei metodi adottati per la rimozione o l'inattivazione dei virus non deve essere effettuata negli impianti di produzione per non esporre il normale processo di fabbricazione al rischio di contaminazione da parte dei virus utilizzati per la convalida.

## Procedure di frazionamento/purificazione

### a) *Metodi di precipitazione*

20. *Metodi fisici:* come prima fase per la produzione del Fattore VIII e del fibrinogeno si ricorre spesso alla crioprecipitazione. Questa non ha alcuna conseguenza per la sicurezza virale dei prodotti. Successivamente, per ottenere i prodotti finiti, vengono usate successivamente tecniche di purificazione, quali la precipitazione mediante agenti diversi dall'etanolo oppure la separazione chromatografica, nonché procedure per l'inattivazione virale. Il plasma depletato per crioprecipitazione può essere utilizzato per la separazione di altri fattori di coagulazione o soluzioni di proteine plasmatiche.

21. *Metodi chimico-fisici:* le procedure di frazionamento con etanolo derivate dal metodo Cohn sono fra le più usate, almeno per l'albumina e le immunoglobuline. Di solito, queste procedure prevedono varie fasi, in ciascuna delle quali, per la qualità del prodotto, è decisivo il rispetto di specifici requisiti. In presenza di condizioni appropriate, alcune di queste fasi possono contribuire anche all'effettiva riduzione dei potenziali contaminanti virali. Vi devono quindi essere chiare istruzioni per quanto riguarda la concentrazione di etanolo e di proteine, con dati sulle tolleranze accettabili ed anche sul modo di controllarle.
22. Devono inoltre essere previste istruzioni appropriate per quanto riguarda i metodi basati su altri agenti chimici quali l'etilacridinlattato, il metanolo, il solfato di ammonio, il polietilenglicole ed i detergenti cationici, che sono usati a volte nella preparazione di taluni plasmaderivati, di regola in combinazione con altri procedimenti di purificazione. Alcune di queste sostanze possono avere un impatto sulla sicurezza virale.

b) *Metodi di separazione in fase solida e di filtrazione*

23. Tre tipi di procedimenti hanno un ruolo sempre più importante nella lavorazione dei plasmaderivati, di solito in combinazione con procedimenti di precipitazione, oltre ad essere spesso combinati fra loro:
  - la gel-filtrazione, utilizzata principalmente per la dissalazione o separazione di componenti di dimensioni notevolmente diverse;
  - la cromatografia a scambio ionico o ad interazione idrofobica;
  - la cromatografia di affinità basata su specifiche interazioni con recettori immunologici o di altro tipo immobilizzati sulla matrice.

La selettività di queste procedure e le rese dipendono principalmente dalla qualità del materiale e da fattori quali la capacità della colonna, la natura e la concentrazione delle proteine nel prodotto, la forza ionica e il pH delle soluzioni tampone, nonché la portata e la temperatura. Tutti i dati appropriati, comprese le tolleranze accettabili, devono perciò essere riportati nelle specifiche e i dati dei controlli devono essere registrati nel fascicolo del lotto.

24. Per asportare varie impurezze quali i pigmenti, le lipoproteine, ecc. a volte vengono impiegati diversi altri composti, quali il carbone vegetale, la bentonite e la silice colloidale. Le caratteristiche di questi composti e la loro decontaminazione devono essere descritti in dettaglio nelle relative specifiche, mentre le condizioni d'impiego devono essere indicate dettagliatamente nelle procedure.
25. Nelle procedure devono essere riportate anche le istruzioni per l'immagazzinamento delle colonne, la conservazione e l'eluizione dei conservanti ed i metodi di rigenerazione. Devono inoltre essere disponibili le procedure utilizzate per la chiarificazione, la filtrazione sterile, la diafiltrazione o ultrafiltrazione.

## Conservazione dei campioni

26. I campioni di ciascun pool di plasma devono essere conservati in condizioni appropriate per almeno un anno dopo la data di scadenza del prodotto finito con il periodo di validità più lungo.

## Componenti cellulari e sangue intero

27. Il controllo della qualità dev'essere eseguito in modo tale da consentire di rilevare qualsiasi deviazione importante dalle specifiche di qualità.
28. Prima della distribuzione di medicinali a base di globuli rossi o di sangue intero, si deve eseguire un controllo visivo per verificare l'assenza di emolisi e di aggregazione. I concentrati piastrinici devono essere controllati per verificare se vi è effetto aggregante.
29. Normalmente le cellule, le piastrine e il sangue intero restituiti inutilizzati non devono essere redistribuiti (cfr. punto 5.65 della Guida).

## GLOSSARIO



# GLOSSARIO

*Le definizioni del presente glossario riguardano i termini adottati nella presente guida; questi possono avere significati differenti in altri contesti.*

## **AGENTI BIOLOGICI**

Microrganismi, compresi i microrganismi ottenuti mediante ingegneria genetica, colture di cellule ed endoparassiti, patogeni oppure no.

## **AREA CONTENUTA**

Un'area progettata e funzionante (e munita di sistemi appropriati di trattamento e filtraggio dell'aria) in modo tale da evitare la contaminazione dell'ambiente esterno da parte di agenti biologici provenienti dall'area stessa.

## **AREA CONTROLLATA**

Un'area progettata e funzionante in modo tale da poter tenere sotto controllo l'introduzione di una contaminazione potenziale (può essere sufficiente un sistema di ingresso dell'aria vicino al grado D) e le conseguenze di un'emissione casuale di organismi vivi. Il livello del controllo esercitato deve essere commisurato alla natura degli organismi utilizzati nel processo. L'area deve essere perlomeno mantenuta ad una pressione negativa rispetto all'ambiente esterno immediato e deve consentire una rimozione efficace di piccole quantità di contaminanti presenti nell'aria.

## **AREA PULITA**

Un'area in cui si attui un determinato controllo particolare e batterico dell'ambiente, realizzata ed utilizzata in modo da ridurre l'introduzione, la produzione e la ritenzione di contaminanti nell'area stessa.

Nota:

*Le varie classi di controllo dell'ambiente sono definite nelle linee guida supplementari per la fabbricazione di medicinali sterili.*

## **AREA PULITA/CONTENUTA**

Un'area progettata e funzionante in modo tale da garantire contemporaneamente i livelli previsti per l'area pulita e per quella contenuta.

## **BANCA DI CELLULE**

*Sistema di banca di cellule:* Questo sistema consente di fabbricare lotti successivi di prodotto mediante coltura di cellule derivate dalla stessa banca madre di cellule (interamente caratterizzate quanto a identità e assenza di contaminazione). Per preparare la banca di lavoro si utilizzerà una serie di contenitori provenienti dalla banca madre. Il sistema di banca di cellule è convalidato per un livello di passaggio o un numero di raddoppiamenti della popolazione che va oltre quello ottenuto con una produzione normale.

**Banca madre di cellule:** Una coltura di cellule (interamente caratterizzate) distribuite in contenitori diversi nell'ambito di un'unica operazione, lavorate in modo da garantirne l'omogeneità e conservate in modo da garantirne la stabilità. La banca madre di cellule si conserva generalmente ad una temperatura di - 70 °C o inferiore.

**Banca di lavoro di cellule:** Una coltura di cellule derivata dalla banca madre di cellule e destinata alla preparazione di colture di cellule da produzione. La banca di lavoro di cellule si conserva generalmente ad una temperatura di - 70 °C o inferiore.

### **BIOGENERATORE**

Un sistema contenuto, per esempio un fermentatore, nel quale si introducono agenti biologici unitamente ad altro materiale per influire sulla loro moltiplicazione o sulla loro produzione di altre sostanze in seguito a reazione con altro materiale. I biogeneratori sono generalmente provvisti di dispositivi di regolazione, controllo, allacciamento, aggiunta di materiale e rimozione di materiale.

### **BOMBOLE**

Un contenitore destinato a contenere gas in pressione (gas permanenti o liquefatti).

### **CALIBRAZIONE**

L'insieme di operazioni per stabilire, in determinate condizioni, il rapporto tra i valori indicati da uno strumento o un sistema di misura e il corrispondente valore relativo ad una sostanza standard.

### **COLTURA DI CELLULE**

Il risultato dello sviluppo in vitro di cellule isolate da organismi multicellulari.

### **COMPARTIMENTO A TENUTA D'ARIA**

Uno spazio chiuso dotato di due o più porte e frapposto tra due o più ambienti (che differiscano ad esempio per la classe di pulizia dell'aria) allo scopo di tenere sotto controllo la circolazione dell'aria tra gli ambienti suddetti quando occorra entrarvi. Una camera di equilibrio è progettata per persone o merci ed utilizzata di conseguenza.

### **CONFEZIONAMENTO**

Tutte le operazioni, incluse quelle di riempimento e di etichettatura, cui viene sottoposto un prodotto sfuso per trasformarlo in prodotto finito.

*Nota:*

*Le operazioni di riempimento in condizioni sterili non andrebbero di norma considerate come facenti parte delle operazioni di confezionamento dato che il prodotto sfuso è costituito dal contenitore primario riempito senza la confezione finale.*

### **CONTAMINAZIONE CROCIATA**

Contaminazione di una materia prima o di un prodotto con un'altra materia prima o prodotto.

**CONTENIMENTO**

L'azione di contenere un agente biologico o un'altra sostanza entro uno spazio determinato.

*Contenimento primario:* Un sistema di contenimento che impedisce la fuoriuscita di un agente biologico nell'ambiente di lavoro immediato. Esso presuppone l'utilizzazione di contenitori chiusi o di contenitori biologici di sicurezza e procedure di manipolazione sicure.

*Contenimento secondario:* Un sistema di contenimento che impedisce la fuoriuscita di un agente biologico nell'ambiente esterno o nelle zone di lavoro. Esso presuppone locali con un adeguato sistema di trattamento dell'aria, camere di equilibrio e/o sterilizzatori per l'uscita dei materiali e procedure di manipolazione sicure. In molti casi il contenimento secondario contribuisce a migliorare l'efficacia del contenimento primario.

**CONTENITORE CRIOGENICO**

Un contenitore destinato a contenere gas liquefatti a temperature estremamente basse.

**CONTROLLO DELLA QUALITÀ**

Cfr. capitolo 1.

**CONTROLLO IN PRODUZIONE**

Controlli eseguiti durante la produzione per verificare il processo di produzione e se necessario modificarlo al fine di garantire che il prodotto risulti conforme alle specifiche fissate. Il controllo dell'ambiente o delle attrezzature può venire anch'esso considerato come parte del controllo in produzione.

**DOCUMENTO DI REGISTRAZIONE**

Cfr. capitolo 4.

**DOSSIER CON LE SPECIFICHE DEL MEDICINALE**

Documentazione di riferimento contenente tutte le informazioni necessarie per redigere le istruzioni scritte dettagliate sulla preparazione, il confezionamento, la verifica del controllo di qualità, il rilascio dei lotti e la spedizione.

**FABBRICANTE**

Titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione ai sensi dell'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE.

**FABBRICAZIONE**

Tutte le operazioni di acquisto di materiali e prodotti, produzione, controllo della qualità, approvazione, immagazzinamento e distribuzione di medicinali con i relativi controlli.

**FASCICOLO CON LE SPECIFICHE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE**

Fascicolo di dati contenente tutte le informazioni necessarie per redigere dettagliate istruzioni scritte per la lavorazione, il confezionamento, il controllo della qualità, il rilascio dei lotti e la spedizione di una specialità medicinale.

## GAS LIQUEFATTI

I gas che, alla temperatura ambiente e alla pressione normale di riempimento, rimangono allo stato liquido nella bombola.

## INFETTATO

Contaminato da agenti biologici estranei e pertanto in grado di propagare l'infezione.

## LOTTO (O PREPARAZIONE)

Una quantità ben determinata di materie prime, di materiale di confezionamento o di prodotto trattata mediante un processo o una serie di processi che consentano di presumerne l'omogeneità.

### Nota

*Per portare a termine alcune fasi della fabbricazione può risultare necessario suddividere un lotto in diverse porzioni che vengono successivamente riunite per formare un lotto finale omogeneo. Nel caso della fabbricazione a ciclo continuo il lotto deve corrispondere ad una frazione ben definita della produzione caratterizzata dall'omogeneità voluta.*

*Per quanto riguarda il controllo del prodotto finito, nella direttiva 75/318/CEE figura la seguente definizione: "Nel controllo del prodotto finito, per lotto di fabbricazione di una specialità medicinale si intende l'insieme delle unità di una forma medicinale che provengono da una stessa massa iniziale e sono state sottoposte ad un'unica serie di operazioni di fabbricazione o a un'unica operazione di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione in continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un determinato periodo di tempo".*

## LOTTO DI SEMENZA

*Sistema di lotto di semenza:* Si tratta di un sistema che fornisce lotti successivi di un prodotto a partire da uno stesso lotto di semenza madre ad un determinato livello di passaggio. Per la produzione normale si prepara il lotto di semenza di lavoro a partire dal lotto di semenza madre: Il prodotto finale è derivato dal lotto di semenza di lavoro e non ha subito, a partire dal lotto di semenza madre, un numero di passaggi superiore rispetto al vaccino il quale, nel corso degli studi clinici, si è rivelato adeguato per sicurezza ed efficacia. Occorre registrare tutte le fasi, l'origine ed i passaggi, del lotto di semenza madre e di quello di semenza di lavoro.

*Lotto di semenza madre:* Una coltura di microrganismi distribuiti a partire da un nucleo unico in contenitori diversi nell'ambito di una stessa operazione in modo da garantirne l'omogeneità, da evitare la contaminazione e da assicurarne la stabilità. Il lotto di semenza madre allo stato liquido si conserva solitamente ad una temperatura di - 70 °C o inferiore. Il lotto di semenza madre allo stato essiccato congelato si conserva ad una temperatura atta a garantirne la stabilità.

*Lotto di semenza di lavoro:* Una coltura di microrganismi derivati dal lotto di semenza madre e destinati alla produzione. I lotti di semenza di lavoro sono distribuiti in contenitori e si conservano alle condizioni specificate per i lotti di semenza madre.

## MATERIALI DI CONFEZIONAMENTO

Qualsiasi materiale impiegato per confezionare un medicinale, ad esclusione degli imballaggi esterni utilizzati per il trasporto o la spedizione. I materiali da confezionamento si suddividono in primari o secondari a seconda che siano destinati o meno a venire a contatto diretto con il prodotto.

**MATERIE PRIME**

Qualsiasi sostanza impiegata nella produzione di un medicinale, ad esclusione dei materiali di confezionamento.

**MEDICINALE**

Ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali.

Sono parimenti considerati medicinali le sostanze o le composizioni da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi o di ripristinare, correggere o modificare le funzioni organiche dell'uomo o dell'animale.

**MEDICINALE A BASE DI ERBE**

Medicinale contenente come sostanze attive unicamente materiale proveniente da piante e/o preparati a base vegetale.

**NUMERO DEL LOTTO (O DELLA PREPARAZIONE)**

Una combinazione numerica o alfanumerica che identifichi in modo univoco un determinato lotto.

**ORDINE DI LAVORAZIONE**

Istruzione per la lavorazione, il confezionamento e/o la spedizione di un certo numero o quantitativo di specialità medicinali oggetto di sperimentazione.

**ORDINE DI LAVORAZIONE**

Istruzioni per la lavorazione, il confezionamento e/o la spedizione di un determinato numero di unità della specialità da sottoporre a sperimentazione.

**ORGANISMO ESOTICO**

Un agente biologico quando la malattia corrispondente non esista in un determinato paese o area geografica o quando la malattia sia soggetta a misure profilattiche o ad un programma di eradicazione avviato in quel dato paese o area geografica.

**PIANTA GREZZA (MEDICINALI VEGETALI)**

Una pianta medicinale fresca o essiccata o sue parti.

**PIANTA MEDICINALE**

Una pianta utilizzata interamente o in parte a scopo medicinale.

**PROCEDURE**

Descrizione delle operazioni da svolgere, delle precauzioni da prendere e delle misure da effettuare direttamente od indirettamente connesse alla fabbricazione di un medicinale.

**PRODOTTO FINITO**

Un medicinale che abbia superato tutte le fasi di produzione, ivi compreso il confezionamento nel suo contenitore finale.

**PRODOTTO SEMILAVORATO**

Sostanza parzialmente lavorata che deve subire altre fasi di lavorazione prima di diventare un prodotto sfuso.

**PRODOTTO SFUSO**

Qualsiasi prodotto che abbia subito tutte le fasi di lavorazione ad eccezione del confezionamento finale.

**PRODUZIONE**

Tutte le operazioni relative alla preparazione di un medicinale a partire dal ricevimento dei materiali per arrivare al prodotto finito attraverso le fasi di lavorazione e confezionamento.

**QUALIFICAZIONE**

Azione consistente nel dimostrare che una data attrezzatura funziona correttamente e dà effettivamente i risultati previsti. Al termine validazione viene talvolta attribuito un senso più lato che comprende anche il concetto di qualificazione.

**QUARANTENA**

Si definiscono in quarantena le materie prime o i materiali di confezionamento ovvero i prodotti semilavorati, sfusi o finiti quando siano isolati fisicamente o con altri mezzi altrettanto efficaci in attesa che si decida se approvarli o scartarli.

**RADIOFARMACO**

Un medicinale il quale, nella forma pronta per l'uso, contiene uno o più radionuclidi (isotopi radioattivi) inseritivi a scopo medicinale (direttiva 89/343/CEE che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE e che prevede norme aggiuntive per i radiofarmaci).

**RAMPA**

Apparecchiatura destinata al riempimento simultaneo di più bombole di gas a partire da una stessa fonte.

**RESTITUZIONE**

L'azione di rinviare al fabbricante od al distributore un medicinale che presenti o no un difetto di qualità.

**RICONCILIAZIONE**

Un riscontro, effettuato tenendo nel debito conto le normali variazioni, dei quantitativi teorici ed effettivi di prodotto ottenuto o di materiali impiegati.

**RICUPERO**

L'introduzione parziale o totale di lotti precedenti della qualità prescritta in un altro lotto in una fase ben definita della fabbricazione.

**RILAVORAZIONE**

L'azione di sottoporre nuovamente a lavorazione un lotto di un prodotto od una parte di esso la cui qualità risulti inaccettabile a partire da una fase ben definita della produzione allo scopo di renderne la qualità accettabile con una o più operazioni aggiuntive.

**SISTEMA**

Termine utilizzato nel senso di modello regolamentato di attività e tecniche interattive riunite in modo da costituire un tutto organizzato.

**SISTEMA INFORMATICO**

Un sistema comprendente l'inserimento di dati, la loro elaborazione elettronica e la presentazione di informazioni destinate ai rapporti o al controllo automatico.

**SPECIALITÀ MEDICINALE DI CONFRONTO**

Specialità medicinale da sottoporre a sperimentazione o già in commercio (ad es. controllo attivo), oppure un placebo utilizzati come riferimento nel corso della sperimentazione clinica.

**SPECIALITÀ MEDICINALE SOTTOPOSTA A SPERIMENTAZIONE**

La forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo sottoposti ad indagine o utilizzati come riferimento nel corso di una sperimentazione clinica, comprese le specialità medicinali con autorizzazione alla commercializzazione se utilizzate o preparate (secondo formula magistrale o confezionate) in forma diversa da quella approvata, o se utilizzate con un'indicazione diversa da quella approvata, o se utilizzate per ottenere ulteriori informazioni in merito ad un uso già approvato.

**SPECIALITÀ SOTTOPOSTA ALLO STUDIO**

Una forma farmaceutica di una sostanza attiva o di un placebo sottoposta a studio oppure utilizzato come termine di riferimento in uno studio clinico (compreso un medicinale con autorizzazione all'immissione in commercio, quando sia utilizzato o preparato diversamente da quanto previsto nell'autorizzazione).

**SPECIFICA**

Cfr. capitolo 4.

**SPEDIZIONE/CONSEGNA**

L'operazione di confezionamento per la spedizione e la consegna delle specialità medicinali ordinate da sottoporre a sperimentazione.

## **SPEDIZIONE/INOLTRO**

Operazione di preparazione, confezionamento per la spedizione e inoltro delle specialità medicinali previste per sperimentazioni cliniche di cui è stato ricevuto l'ordine di lavorazione.

## **Sperimentatore**

Persona responsabile dell'esecuzione pratica di una sperimentazione, nonché dell'integrità, della salute e del benessere delle persone sottoposte alla sperimentazione durante la sua esecuzione.

## **Sperimentatore**

Persona responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un sito specifico. Se la sperimentazione viene effettuata da un gruppo di persone nello stesso sito, lo sperimentatore è il capogruppo responsabile e può quindi essere definito sperimentatore principale.

## **Sperimentazione clinica**

Indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici e farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di una specialità da sottoporre a sperimentazione, e/o ad identificare qualsiasi effetto indesiderato dato da una specialità da sottoporre a sperimentazione, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di stabilirne il grado di sicurezza ed efficacia.

## **Sperimentazione in cecità**

Procedura nella quale una o più parti implicate nello studio sperimentale non sanno a chi viene assegnato il trattamento. La forma di sperimentazione a cieco generalmente implica che il(i) soggetto(i) non sia(no) a conoscenza dell'attribuzione del trattamento, mentre la sperimentazione in doppio cieco implica che né il(i) soggetto(i), né lo(gli) sperimentatore(i) e talvolta neppure chi analizza i dati sappia(no) a chi è stato attribuito il trattamento e a chi il placebo.

## **Sponsor**

Persona od organismo che si assume la responsabilità della preparazione, gestione e/o finanziamento di una sperimentazione clinica.

## **Sponsor**

Una persona, una società, un'istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

## **STERILITÀ**

Per sterilità si intende l'assenza di organismi viventi. Le condizioni in cui si effettuano le prove di sterilità sono indicate nella farmacopea europea.

## **Studio clinico**

Studio sistematico di una specialità medicinale eseguito su persone, siano esse pazienti o volontari sani, inteso a individuare o verificare gli effetti di e/o eventuali reazioni dannose alla sostanza oggetto di sperimentazione, e/o esaminarne l'assorbimento, la distribuzione, il

metabolismo e l'eliminazione al fine di definire l'efficacia e la sicurezza della specialità in questione.

**TARATURA**

La serie di operazioni che stabilisce, in condizioni ben definite, la relazione tra i valori indicati da uno strumento o da un sistema di misura, ovvero quelli rappresentati da una misura fisica, ed i corrispondenti valori noti di un campione di riferimento.

**VALIDAZIONE (CONVALIDA)**

Azione consistente nel provare, conformemente ai principi della buona fabbricazione, che una procedura, un determinato processo, un'attrezzatura, un materiale, un'attività o un sistema producono effettivamente i risultati specificati (cfr. anche la voce "qualificazione").