

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Convegno**  
**La qualità dei medicinali:**  
**un requisito in evoluzione**

**Istituto Superiore di Sanità**  
**Roma, 17 dicembre 2004**

Atti a cura di  
Daniela Marsili e Anna Farina  
*Dipartimento del Farmaco*

ISSN 1123-3117  
**Rapporti ISTISAN**  
**05/38**

Istituto Superiore di Sanità

**Convegno. La qualità dei medicinali: un requisito in evoluzione. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 17 dicembre 2004.**

Atti a cura di Daniela Marsili e Anna Farina

2005, iii, 47 p. Rapporti ISTISAN 05/38

Un medicinale già in commercio viene sottoposto a procedure di fabbricazione e controllo continuamente adeguate al progresso scientifico e tecnologico; ciò affinché la qualità del medicinale stesso, requisito a garanzia della sua sicurezza d'uso sia, quando possibile, sistematicamente migliorata (Direttiva 2001/83/EC). Il modo di attuare tale processo evolutivo è stato l'oggetto di discussione del Convegno. Particolare attenzione è stata dedicata: al concetto che la qualità di un medicinale si costruisce e non si controlla nel prodotto (preferire il controllo del processo di fabbricazione al controllo del prodotto); al modo di applicare le specifiche generali per le sostanze correlate a tutti i principi attivi, specie a quelli fabbricati con diversi processi di sintesi; ai requisiti definiti dal nuovo capitolo generale di farmacopea "Uniformità delle unità di dosaggio" e alla loro applicazione ai prodotti già in commercio. Al riguardo è stata anche auspicata un'adeguata collaborazione tra autorità di registrazione, detentori di Autorizzazione alla Immissione in Commercio (AIC) e autorità di farmacopea.

*Parole chiave:* Prodotti medicinali, Qualità, Farmacopea.

Istituto Superiore di Sanità

**Conference. The quality of the medicinal products: an evolving requirement. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 17, 2004.**

Edited by Daniela Marsili and Anna Farina

2005, iii, 47 p. Rapporti ISTISAN 05/38 (in Italian)

After a marketing authorization has been issued for a medicinal product, the authorization holder, in respect of the methods of manufacture and control, must take into account of scientific and technical progress and consequently update the common technical documents (Directive 2001/83/EC). During the meeting how to proceed in order to accomplish such dynamic process has been discussed. The presentations regarded: the concept that quality is built during the manufacturing process and not controlled in the medicinal product (process control vs product control); the application of the general requirement for related substances to all the existing active substances, particularly to those manufactured using different routes of synthesis; how industry should apply the general chapter of the European Pharmacopoeia "Uniformity of dosage units" to marketing authorizations. In doing such exercise licensing authorities, marketing application holders and pharmacopoeial authorities should adequately and actively collaborate.

*Keywords:* Medicinal products, Quality, Pharmacopoeia

Il convegno è stato organizzato dall'Istituto superiore di Sanità in collaborazione con il Ministero della Salute.

Si ringrazia Luca Fucili per la collaborazione fornita nella preparazione del presente documento

Per informazioni su questo documento scrivere a: [farmacp@iss.it](mailto:farmacp@iss.it).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2005

# INDICE

<b>Acronimi</b> .....	iii
<b>Introduzione</b> ..... <i>Stefano Vella</i>	1
<b>IL PUNTO DI VISTA DELLE AUTORITÀ</b> .....	3
<b>Valutazione della qualità dei medicinali</b> <i>Caterina Gualano</i> .....	5
<b>Qualità dei medicinali:     requisito fondamentale a garanzia dell'efficacia e sicurezza</b> <i>Maria Grazia Leone, Anna Farina</i> .....	7
<b>Alcune priorità nella dinamica evolutiva della farmacopea</b> <i>Anna Farina</i> .....	9
<b>Qualità dei medicinali biologici e biotecnologici:     prospettive ed evoluzione del concetto di comparabilità e     biosimilarità</b> <i>Carlo Pini</i> .....	13
<b>IL PUNTO DI VISTA DEI PRODUTTORI DI MATERIE PRIME E DEI DISTRIBUTORI</b> .....	17
<b>Qualità dei principi attivi farmaceutici come scelta     di competitività e principio guida per i produttori italiani</b> <i>Maria Figini</i> .....	19
<b>Qualità del farmaco generico:     i produttori italiani di principi attivi farmaceutici</b> <i>Alberto Mangia</i> .....	22
<b>Ruolo del commercio nella filiera di produzione dei medicinali</b> <i>Carlo Sessa</i> .....	25
<b>IL PUNTO DI VISTA DEI PRODUTTORI DI MEDICINALI</b> .....	29
<b>Qualità dei medicinali: un requisito in evoluzione.     Posizioni di Farindustria</b> <i>Giorgio Bruno</i> .....	31
<b>Livelli di impurezze nel prodotto finito come garanzia della     qualità del processo produttivo dei farmaci generici</b> <i>Mario Barbini</i> .....	32
<b>Qualità e documentazione</b> <i>Gian Carlo Scuderi</i> .....	35

<b>IL PUNTO DI VISTA DEI FARMACISTI</b> .....	39
<b>La Farmacia Ospedaliera: aspetti critici nella gestione della qualità dei medicinali</b>	
<i>Annamaria Nicchia</i> .....	41
<b>Qualità delle materie prime: implicazioni per il farmacista preparatore</b>	
<i>Paola Minghetti</i> .....	44
<b>CONCLUSIONI</b>	
<i>Maurizio Cignitti</i> .....	46

## ACRONIMI

<b>AIC</b>	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
<b>API</b>	Active Pharmaceutical Ingredients
<b>BWP</b>	Biologics Working Party
<b>CEP</b>	Certificate of Suitability of monographs of the European Pharmacopoeia
<b>CHMP</b>	Committee for Human Medicinal Products
<b>CPA</b>	Chemical Pharmaceutical generics Association
<b>CPMP</b>	Committee for Proprietary Medicinal Products
<b>CVMP</b>	Committee for Veterinary Medicinal Products
<b>EDQM</b>	European Directorate for the Quality of Medicines
<b>EMA</b>	European Medicines Evaluation Agency
<b>EGA</b>	European Generic medicines Association
<b>DMF</b>	Drug Master File
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FOFI</b>	Federazione Ordini Farmacisti Italiani
<b>FU</b>	Farmacopea Ufficiale
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practices
<b>GTDP</b>	Good Trade and Distribution Practices
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonization
<b>JP</b>	Japanese Pharmacopoeia
<b>MA</b>	Marketing Authorization
<b>NBP</b>	Norme di Buona Preparazione in farmacia
<b>Eur.Ph.</b>	European Pharmacopoeia
<b>QWP</b>	Quality Working Party
<b>RDS</b>	Relative Standard Deviation
<b>SIFO</b>	Società Italiana Farmacisti Ospedalieri
<b>SPC</b>	Summary of the Products Characteristics
<b>SWP</b>	Safety Working Party
<b>TLC</b>	Thin Layer Chromatography
<b>USP</b>	United States Pharmacopoeia
<b>WHO</b>	World Health Organization



# INTRODUZIONE

Stefano Vella  
*Istituto Superiore di Sanità, Roma*

La qualità di un prodotto medicinale, prodotto caratterizzato da ben precise specifiche, viene oggi assicurata oltre che mediante una procedura “statica” (controllo del prodotto finito) anche con una procedura “dinamica” (controllo di processo).

È generalmente accettato il principio che la “Qualità è costruita nel prodotto e non controllata nel prodotto”.

Su questo principio e in sedi diverse sono numerose le riflessioni e le discussioni per trovare procedure ottimali da utilizzare negli anni a venire.

Qualche esempio.

- In ambito dell’*International Conference on Harmonization (ICH)* è in atto la stesura delle linee guida *Pharmaceutical development e Quality risk management*.

La prima è tesa in particolare ad identificare quelle formulazioni e quegli aspetti di processi che sono cruciali per la riproducibilità dei lotti e che perciò debbono essere tenuti continuamente sotto controllo.

La seconda è applicabile a tutti gli aspetti della qualità farmaceutica inclusi lo sviluppo, la fabbricazione, la distribuzione nonché i processi di revisione nel ciclo di vita delle sostanze attive, dei prodotti medicinali, ecc.

- Il concetto della *Process Analytical Technology* comincia a trovare applicazione e verrà inserito nella documentazione per la richiesta di Autorizzazione alla Immissione in Commercio (AIC) specie per l’introduzione di nuove tecnologie analitiche e l’estensione del “rilascio parametrico”.

- Nell’ottobre 2004 a Budapest ha avuto luogo la conferenza internazionale “*Quality on the move: dynamics of the European Pharmacopoeia*”, i cui atti sono reperibili nel sito dell’*European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)*.

In tale contesto è stato anche delineato il programma di lavoro per il controllo delle impurezze nelle materie prime (di sintesi) per uso farmaceutico. Tale programma prevede essenzialmente la revisione delle monografie nelle quali è presente un saggio così detto “limite” per il controllo delle impurezze; tale saggio verrà sostituito con un criterio di accettazione quantitativo.

È pertanto utile uno scambio di idee su alcuni punti caldi connessi con l’argomento in discussione nei confronti del quale l’approccio “nazionale” non può non tener conto del contesto europeo.



**Il punto di vista delle autorità**



# VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEI MEDICINALI

Caterina Gualano  
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

L'idea di un costruttivo scambio di conoscenze a livello nazionale tra gli addetti ai lavori sulle più diverse problematiche relative alla qualità dei medicinali, è scaturita dal dibattito in corso a livello europeo a seguito dell'emanazione di recenti direttive e linee guida.

Fra i requisiti fondamentali del medicinale, qualità, sicurezza ed efficacia, il requisito di qualità riveste un ruolo non solo paritario rispetto a quelli di sicurezza ed efficacia, ma, in alcuni casi, in particolare per i medicinali generici nei casi in cui non è richiesta la conduzione dello studio di bioequivalenza, assume rilevanza fondamentale in quanto contiene in sé il requisito di sicurezza ed efficacia.

Il requisito di qualità di un medicinale può essere definito come la garanzia che le caratteristiche di sicurezza ed efficacia, evidenziate da adeguati studi preclinici e clinici, siano conservate nel prodotto destinato alla vendita.

L'elevato grado di attività farmacologica, di sicurezza e di uniformità che ci si attende dalle specialità medicinali dipende quindi sia dalla qualità del lavoro condotto in fase formulativa, durante la quale devono essere attentamente valutate tutte quelle variabili che possono influenzare le caratteristiche, la stabilità e la biodisponibilità del prodotto, sia dalle caratteristiche chimico-fisiche e di purezza dei vari ingredienti che le compongono oltre che dalla qualità della produzione industriale.

La valutazione della qualità si articola in due momenti: valutazione del dossier di registrazione e verifica ispettiva di conformità del processo di produzione alle *Good Manufacturing Practices* (GMP) come previsto dalla Direttiva 91/356/EEC e dai principi e orientamenti pubblicati dalla Commissione nella raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità Europea".

La valutazione della qualità costituisce un aspetto fondamentale sia al momento della prima autorizzazione di un medicinale, sia nella fase successiva alla prima autorizzazione, quando l'Autorità Regolatoria verifica che le variazioni apportate al medicinale stesso, in conformità ai Regolamenti CE 1084/2003 e 1085/2003 relativi rispettivamente alle procedure nazionali e di mutuo riconoscimento, e alle procedure centralizzate, non ne modifichino le caratteristiche di sicurezza ed efficacia approvate. Inoltre, i fattori formulativi e tecnologici sono determinanti per la performance del medicinale tanto se si tratta di farmaci innovativi, dove la concretizzazione delle potenzialità terapeutiche del nuovo principio attivo dipende dalla possibilità per lo stesso di raggiungere il sito d'azione in concentrazioni e tempi adeguati, quanto per i generici, dove la riproduzione delle caratteristiche di biodisponibilità del farmaco di riferimento rappresenta la principale garanzia terapeutica per il paziente.

La valutazione della parte chimico-farmaceutica del dossier di registrazione è indirizzata a verificare la qualità del medicinale e la consistenza del processo produttivo intesa, quest'ultima, come assicurazione di mantenimento degli standard di qualità nel tempo.

Particolare attenzione viene posta alla definizione dell'elenco delle specifiche che rappresenta la serie di test, le relative procedure analitiche e i limiti di accettabilità cui un medicinale deve essere conforme durante tutto il periodo di validità, considerato l'uso cui è destinato; vengono poi accuratamente valutati aspetti quali le caratteristiche delle materie prime, la validazione del processo produttivo del prodotto finito, i controlli durante la fabbricazione dello stesso e la loro validazione: tutti elementi che garantiscono, insieme all'aderenza alle GMP la riproducibilità dell'intero processo.

Il criterio comune che caratterizza le varie fasi dell'istruttoria chimico-farmaceutica è una valutazione complessiva del "rischio", in cui si tiene conto della forma farmaceutica, della via di somministrazione e della destinazione d'uso del farmaco in esame.

## QUALITÀ DEI MEDICINALI: REQUISITO FONDAMENTALE A GARANZIA DELL'EFFICACIA E SICUREZZA

Maria Grazia Leone  
Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Esiste una stretta relazione tra le caratteristiche di qualità di un medicinale e la sua sicurezza ed efficacia nell'impiego clinico: una scarsa qualità può ripercuotersi negativamente sia sull'efficacia che sulla sicurezza. In un medicinale la degradazione del principio attivo può comportare riduzione di efficacia con conseguenze gravi per il paziente nel caso si tratti di un farmaco salvavita, quale ad esempio l'insulina; d'altra parte alla degradazione del principio attivo può corrispondere un aumento di impurezze potenzialmente dannose. La qualità dei medicinali viene definita durante lo sviluppo, dai controlli in corso di lavorazione, dalla conformità del processo produttivo alle GMP, oltre che dalle specifiche applicate al medicinale sia in corso di lavorazione che al prodotto finito. La qualità può costituire l'origine di un potenziale rischio per la salute pubblica se il medicinale è progettato, prodotto e controllato in modo inadeguato, tale da non assicurare un comportamento clinico costante e uniforme nel tempo.

Oltre al metodo di produzione, costituisce un elemento fondamentale la qualità del principio attivo e degli eccipienti. Ad esempio alcune caratteristiche chimico-fisiche del principio attivo, quali il polimorfismo, possono modificare il comportamento di un farmaco come la carbamazepina con conseguente danno al paziente. Kobayashi *et al.* (2000) hanno dimostrato che le differenze riscontrate in diversi medicinali generici a base di carbamazepina, evento che è stato motivo di richiamo da parte della *Food and Drug Administration*, è da attribuirsi alla trasformazione in presenza di umidità delle forme polimorfe I e III nella forma diidrata meno solubile ma più stabile. Ciò sottolinea l'importanza di stabilire un'adeguata condizione di conservazione del medicinale, in questo caso al riparo dall'umidità, oltre che del tipo di condizionamento primario impiegato. Anche la dimensione particellare può modificare il comportamento e in particolare la biodisponibilità di un medicinale come evidenziato da Yakou *et al.* (1986) in diversi lotti di fenitoina.

Un aspetto rilevante è rappresentato dalle impurezze che costituiscono un possibile rischio per il paziente soprattutto in caso di trattamento cronico. Numerose sono le linee guida sull'argomento sia relative al principio attivo che al prodotto finito. La linea guida ICH Q3B (International Conference on Harmonization – EMEA, 2003) propone una strategia decisionale per stabilire un valore soglia nel prodotto finito oltre il quale ciascuna impurezza dovrebbe essere qualificata dal punto di vista tossicologico. In realtà non sempre tale precauzione si è dimostrata sufficiente a garantire la sicurezza del medicinale: uno studio preclinico (Sigvardson KW *et al.*, 2002) condotto nel cane su un nuovo farmaco antineoplastico XP315 ha evidenziato effetti tossici causati da un'impurezza a livelli dello 0,01%.

Altre linee guida, quale ad esempio quella sulle impurezze genotossiche (Committee for Human Medicinal Products – EMEA, 2002), è attualmente in discussione al *Safety Working Party* (SWP) dell'EMA (*European Medicines Evaluation Agency*) per il riflesso che tali problematiche hanno sulla sicurezza dei medicinali.

Un capitolo a parte è costituito dagli eccipienti: la qualità degli eccipienti ha un riflesso diretto sulla qualità del prodotto finito. Gli effetti tossici causati da questi ingredienti sono sottostimati in quanto ritenuti sicuri solo perché ad esempio usati nell'industria alimentare. La valutazione del rapporto rischio/beneficio per un eccipiente si basa su presupposti diversi rispetto a quelli che

generalmente vengono considerati per un principio attivo: i requisiti sono qualità, sicurezza e funzionalità in considerazione dell'impiego clinico del medicinale. Gli eccipienti spesso costituiscono la maggior parte della massa o del volume dei medicinali, presentano strutture chimiche molto diverse tra loro, da molecole semplici come l'acqua a costrutti macromolecolari complessi, e possono costituire nel prodotto finito una notevole fonte di impurezze derivanti dai procedimenti di sintesi, come ad esempio solventi residui, metalli pesanti, ecc. tanto che l'*American Academy of Pediatrics* (American Academy of Pediatrics, 1997) ha recentemente sottolineato l'importanza di questo aspetto nelle formulazioni destinate all'uso pediatrico. Inoltre le Farmacopee non riportano monografie relative a tutti gli eccipienti e spesso non sono aggiornate alle attuali conoscenze scientifiche; di conseguenza non permettono di rilevare impurezze derivanti da nuovi processi di sintesi.

Gli eccipienti spesso presentano dei gruppi funzionali attivi che, dando luogo ad interazioni con il principio attivo ne modificano il comportamento. La betaciclodestrina ad esempio può modificare la farmacocinetica di numerosi farmaci: uno studio di Lungo *J et al.* (2002) evidenzia un differente comportamento farmacocinetico di un medicinale a base di aciclovir. Durante lo sviluppo del medicinale, in considerazione dell'impiego clinico, occorre inoltre considerare gli effetti tossici intrinseci di alcuni eccipienti in diversi sottogruppi di pazienti: ad esempio l'aspartame in pazienti affetti da fenilchetonuria, residui di glutine in pazienti affetti da morbo celiaco, ecc.

Infine le specifiche di qualità applicate al processo di produzione del medicinale e al prodotto finito al rilascio e per tutto il periodo di validità del medicinale possono influenzare in modo determinante l'efficacia e/o la sicurezza. La qualità non può quindi essere considerata un requisito indipendente, in quanto esiste una stretta relazione tra la qualità di un medicinale e la sua efficacia e sicurezza nell'impiego clinico.

La Direttiva 2001/83/CE sottolinea come, al fine di garantire in modo continuativo la sicurezza e l'efficacia dei medicinali in commercio, occorra assicurare il costante adeguamento agli sviluppi più recenti del progresso scientifico al fine di poter disporre di farmaci sempre più sicuri ed efficaci.

## Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Inactive ingredients in pharmaceutical products: update. *Pediatrics* 1997;99(2):268-78. Disponibile all'indirizzo: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/2/268>. Ultima consultazione 12/1/2006.
2. Committee for Human Medicinal Products - EMEA. *Guideline on the limits of genotoxic impurities*. London: CPMP/SWP; 2002. Disponibile all'indirizzo: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/519902en.pdf>. Ultima consultazione 12/1/2006.
3. International Conference on Harmonization - EMEA. *Note for guidance on impurities in new drug products*. London: ICH Q3B; 2003. Disponibile all'indirizzo: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/273899en.pdf>. Ultima consultazione 12/1/2006.
4. Kobayashi Y, Ito S, Itai S, Yamamoto K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dehydrate. *Int J Pharm* 2000;193(2):137-46.
5. Luengo J, Aranguiz T, Sepulveda J, Hernandez L, Von Plessing C 2002. Preliminary pharmacokinetic study of different preparations of acyclovir with  $\beta$ -cyclodextrin. *J. Pharm. Sci.* 91(12):2593-2598.
6. Sigvardson KW, Adams SP, Barnes TB, Blom KF, Fortunak JM, Haas MJ, Reilly KL, Repta AJ, Nemeth GA. The isolation and identification of a toxic impurity in XP315 drug substance. *J Pharm Biom Anal* 2002;27:327-34.
7. Yakou S, Yamakazi S., Sonobe T, Sugihara M, Fukumuro K, Nagai T. Particle size distribution affects the human bioavailability of phenytoin. *Chem Pharm Bull* 1986;34(10):4400-2.

# ALCUNE PRIORITÀ NELLA DINAMICA EVOLUTIVA DELLA FARMACOPEA

Anna Farina

*Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

L'adeguamento al progresso tecnico/scientifico previsto dalla Direttiva 2001/83 per il dossier sulla qualità di un prodotto medicinale si applica anche alle monografie di farmacopea.

Questo è il motivo del permanente processo di revisione di tali monografie, processo che a volte riguarda argomenti di particolare rilevanza.

In tale contesto si ritiene necessario porre particolare attenzione a due aspetti in piena evoluzione che richiedono un non trascurabile impegno non solo per le autorità di farmacopea e di registrazione ma anche per tutti gli operatori, industriali e non, del settore dei medicinali; tali aspetti sono:

- il controllo delle impurezze nelle sostanze descritte in farmacopea
- l'applicazione del capitolo generale "Uniformità delle unità di dosaggio", capitolo recentemente armonizzato tra USP (*United States Pharmacopoeia*), JP (*Japanese Pharmacopoeia*) e Ph.Eur. (*European Pharmacopoeia*).

## Controllo delle impurezze

La farmacopea europea ha recentemente revisionato la monografia generale "Sostanze per uso farmaceutico" e pubblicato il capitolo generale "Controllo delle impurezze nelle sostanze per uso farmaceutico".

La monografia generale "Sostanze per uso farmaceutico", in particolare, imponendo anche per le sostanze attive descritte in farmacopea le soglie al di sopra delle quali le impurezze debbono essere dichiarate, identificate e qualificate, ha esteso alle sostanze attive già esistenti quanto previsto da ICH Q3AR per le sostanze attive nuove; non è stato ritenuto logico infatti applicare le soglie sulle impurezze solo alle sostanze attive nuove.

Il capitolo generale "Controllo delle impurezze nelle sostanze per uso farmaceutico" illustra, tra l'altro con alcuni esempi, come interpretare i criteri di accettazione delle impurezze presenti nelle monografie di singole sostanze; chiarisce inoltre che la sezione Impurezze elenca quelle impurezze che sono rilevabili mediante i saggi previsti dalle singole monografie. Tale elenco, non necessariamente esaustivo, è basato sulle informazioni disponibili al tempo della elaborazione/revisione delle monografie e suddivide le impurezze in "Impurezze specificate" e "altre impurezze rivelabili".

Le "impurezze specificate" sono elencate individualmente in una monografia e limitate con uno specifico criterio di accettazione. Nella sezione SAGGI Sostanze correlate sono indicati i limiti di accettazione, che non sono maggiori di quelli autorizzati delle autorità competenti. Pertanto tali impurezze sono "qualificate", al livello indicato, rispetto alla sicurezza d'uso.

Per impurezza qualificata si intende quella nei confronti della quale sono stati acquisiti e valutati i dati (*clinical trials*) che permettono di stabilirne la sicurezza d'uso a livello specificato e alla massima dose giornaliera autorizzata.

Le "altre impurezze rivelabili" sono impurezze potenziali, con struttura definita, rivelabili con i metodi descritti nella monografia; normalmente non sono presenti nelle sostanze usate nei prodotti medicinali autorizzati dalle competenti autorità.

Sono impurezze non specificate e vengono pertanto limitate mediante un criterio di accettazione generale. Sono riportate per informazione e, qualora presenti in una sostanza attiva, il produttore/utilizzatore ha la responsabilità di verificare se debbono essere identificate/qualificate in funzione del loro contenuto, natura, dose massima giornaliera e soglia di identificazione/qualificazione in accordo con la monografia generale “Sostanze per uso farmaceutico”.

La monografia generale “Sostanze per uso farmaceutico” e il capitolo generale “Controllo delle impurezze nelle sostanze per uso farmaceutico” costituiscono norme; ciò significa che tutte le sostanze descritte nelle singole monografie debbono rispettare i requisiti indicati.

Mentre le monografie nuove o revisionate soddisfano a tali requisiti, sono presenti in farmacopea un consistente numero di monografie (circa 150) così dette “vecchie” che non hanno un elenco di impurezze o un adeguato saggio per le sostanze correlate. Ad esempio è ancora presente una procedura di Cromatografia su strato sottile (*Thin Layer Chromatography*; TLC) che non permette una quantificazione delle impurezze e dà un saggio limite  $\leq 0,5\%$ .

Ciò comporta necessariamente la loro revisione in modo che esse siano in grado ciascuna di controllare una data sostanza attiva proveniente da fonti diverse. Anche se una monografia non potrà mai essere in grado di controllare la stessa sostanza proveniente dalle varie fonti sparse nel mondo, la sostituzione della TLC con un metodo di cromatografia liquida (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) permette senza dubbio la determinazione di diversi profili di impurezze.

È stato proposto che il processo di revisione delle vecchie monografie venga gestito in parallelo tra autorità di farmacopea e autorità di registrazione.

Le autorità di farmacopea dovranno pertanto:

stabilire eventuali priorità concordate con le Autorità di registrazione nell’ambito del programma di revisione,;

non concedere un Certificato di adeguatezza (*Certificate of Suitability of monographs of the European Pharmacopoeia*, CEP) se basato su una “vecchia” monografia (il richiedente può fornire comunque nuove proposte utili per la revisione della monografia stessa);

iniziare il processo di revisione nel rinnovo del CEP stesso nel caso in cui sia stato concesso un CEP sulla base di vecchie monografie.

Il ruolo delle autorità di registrazione sarà quello di gestire un processo nel quale si attui un significativo coinvolgimento del richiedente o del possessore dell’AIC, in particolare:

nella richiesta di autorizzazione all’immissione in commercio, che fa riferimento ad una “vecchia” monografia, il richiedente deve proporre una revisione delle specifiche della monografia stessa in linea con la monografia generale e il capitolo generale; ciò si applica anche alle estensioni di linea e alle variazioni (richiesta di uso di una sostanza proveniente da fonti diverse);

quando il richiedente propone nuove specifiche per una “vecchia” monografia, la Farmacopea deve essere informata per l’inizio della revisione della monografia stessa.

In questo contesto va comunque fatto notare che il capitolo generale “Controllo delle impurezze nelle sostanze per uso farmaceutico” nella sezione “Raccomandazioni agli utilizzatori delle monografie di sostanze attive” attribuisce all’utilizzatore di una sostanza proveniente da una data fonte la responsabilità di verificare che la monografia permette un adeguato controllo delle impurezze presenti in tale sostanza facendo ad esempio riferimento ad un CEP.

## **Uniformità delle unità di dosaggio**

È in atto un processo di armonizzazione tra le farmacopee USP, JP e Ph.Eur. Recentemente un testo sulla “Uniformità delle unità di dosaggio” è stato collegialmente accettato. L’entrata in vigore del nuovo capitolo generale è prevista entro il 2006.

È pertanto necessario definire tra le parti coinvolte come applicare il capitolo generale ai prodotti per i quali viene richiesta una nuova autorizzazione e ai prodotti già sul mercato.

Al riguardo è bene tenere presente i seguenti aspetti:

un capitolo generale quale “Uniformità delle unità di dosaggio” è “norma” quando in una monografia viene fatto specifico riferimento ad esso. In questo caso, come ad esempio per la monografia “Comprese”, i riferimenti sono chiari: “Le compresse soddisfano al saggio dell’uniformità delle unità di dosaggio (2.9.40) o, se giustificato e autorizzato, al saggio per l’uniformità di contenuto e/o al saggio di uniformità di massa descritti qui di seguito. Le droghe vegetali e le preparazioni a base di droghe vegetali presenti in questa forma farmaceutica non sono soggette alle disposizioni di questo paragrafo”. Nel caso in cui non c’è riferimento nella singola monografia il capitolo generale è solo per informazione;

una preparazione deve rispettare i requisiti della monografia per tutto il suo periodo di validità;

il capitolo generale “Uniformità delle unità di dosaggio” sostituisce in pratica i due capitoli “Uniformità di massa delle forme farmaceutiche a dose unica” 2.9.5, e “Uniformità di contenuto delle forme farmaceutiche a dose unica” 2.9.6.

Alcune differenze fondamentali caratterizzano però il capitolo (2.9.40) rispetto ai capitoli (2.9.5) e (2.9.6). Le maggiori differenze tra la procedura futura e quella presente sono così riassunte:

- L’uniformità di contenuto dovrà essere determinata rispetto al valore dichiarato in etichetta e non come oggi previsto dalla Ph.Eur. rispetto al valore medio ottenuto con il dosaggio quantitativo di singole unità. Il controllo della deviazione della media del valore indicato in etichetta viene effettuato con il dosaggio quantitativo; ciò significa che un principio attivo soggetto ad un processo di degradazione può potenzialmente passare dalla conformità alla non conformità. I produttori di medicinali dovranno pertanto presentare dati relativi a preparazioni con potenziali problemi connessi al rispetto dei nuovi requisiti durante il periodo di validità.
- La soglia al di sopra della quale l’uniformità di massa può essere determinata al posto delle uniformità di contenuto sarà pari a 25mg o più della sostanza attiva costituente il 25% o più, in peso, della dose unica; i limiti attuali sono di 2mg/2%. Ciò significa che molti prodotti medicinali sul mercato aventi una “forza” compresa tra 2 mg/2% e 25 mg/25% sono stati autorizzati sulla base delle uniformità di massa e non di contenuto. Questi prodotti sono stati sviluppati nell’assunzione che essi non dovevano soddisfare all’uniformità di contenuto e conseguentemente in assenza di dati disponibili alle autorità di registrazione non è possibile sapere se tali prodotti sul mercato soddisfano o no alla uniformità di contenuto.

L’applicazione dei nuovi saggi ai prodotti già sul mercato richiede tuttavia la definizione di accordi industria-autorità di registrazione, accordi già sul tavolo e che sembrano essere:

- proposta da parte dell’industria di un ragionevole periodo di transizione;
- richiesta da parte dell’industria di variazione di tipo 2;
- indipendentemente dal contenuto un saggio di variazione di massa è sufficiente se la deviazione standard relativa della concentrazione della sostanza attiva nella dose unitaria finale non è più del 2%.

Poiché la deviazione standard relativa può variare da lotto a lotto è necessario valutare in tal senso l’esperienza dell’industria.

Viene comunque raccomandato che per un certo periodo di tempo sia il testo armonizzato che quelli esistenti siano esclusi nelle singole monografie in modo da permettere un graduale approccio alla soluzione del problema come riportato nell’esempio della monografia precedentemente citato “Comprese”. Lo stesso QWP (*Quality Working Party*) dovrebbe sottoporre, entro il 2005, al

CHMP/CVMP (*Committee for Human Medicinal Products/Committee for Veterinary Medicinal Products*) un documento in tal senso.

Resta infine aperta la discussione sulla applicazione di tali saggi ai prodotti medicinali preparati in farmacia come preparazioni officinali.

# QUALITÀ DEI MEDICINALI BIOLOGICI E BIOTECNOLOGICI: PROSPETTIVE ED EVOLUZIONE DEL CONCETTO DI COMPARABILITÀ E BIOSIMILARITÀ

Carlo Pini

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I farmaci biologici sono farmaci costituiti da macromolecole di varia natura chimica, quali proteine, glicoproteine e polisaccaridi ottenuti in forma non necessariamente purificata mediante procedimenti di produzione non basati su sintesi chimica ma che utilizzano processi estrattivi da materiali di partenza grezzi. Tali materiali possono essere costituiti da colture a breve termine di cellule procariotiche o eucariotiche non modificate, plasma, prodotti naturali (allergeni), ecc. La loro attività farmacologica non può essere in genere espressa con metodi chimico/fisici ma richiede lo sviluppo e l'impiego di opportuni saggi di attività biologica (*potency*). Al contrario, i Farmaci biotecnologici (proteine o glicoproteine) sono ottenuti mediante processi di estrazione e purificazione a partire da substrati cellulari che hanno subito un procedimento di ingegnerizzazione (inserzione del gene di interesse) o modifica (fusione cellulare, linee continue, monoclonali) di varia entità. La loro attività farmacologica può essere in genere espressa anche con metodi chimico/fisici ma richiede comunque spesso lo sviluppo e l'impiego di opportuni saggi di attività biologica (*potency*). Dalla presentazione non verranno discussi i problemi legati ai prodotti per terapia cellulare e genica.

La disponibilità di farmaci ottenuti mediante processi biotecnologici ha segnato un importante momento storico che ha parallelamente aperto nuovi orizzonti ma anche nuovi problemi. Come a tutti noto, per fronteggiare e accuratamente valutare l'estrema innovatività di tali prodotti, l'Europa ha costituito nell'ambito dell'EMA e del CHMP un gruppo di lavoro, denominato in passato *Ad Hoc Working Party on Biotechnology/Pharmacy*. Compito principale di questo Gruppo è quello di predisporre, ove necessario, idonee Linee Guida atte a identificare per questi prodotti, appunto innovativi, adeguati criteri di valutazione.

Sono esempi di Farmaci biologici:

- i vaccini batterici e virali
- gli emoderivati
- gli allergeni
- le citochine naturali non ottenute da linee continue
- Sono esempi di Farmaci biotecnologici i prodotti:
  - rDNA, anticorpi monoclonali
  - citochine ottenute da linee continue
  - farmaci innovativi (terapia cellulare, terapia genica, ecc.)

Indipendentemente dalla natura del farmaco (biologica, biotecnologica o anche chimica), numerosi sono i problemi legati allo sviluppo e alla definizione di un processo adeguato. In particolare, i problemi legati allo sviluppo di un farmaco sono riconducibili sinteticamente a cambiamenti introdotti a livello di *product development*, quali *scaling up*, *step* preclinici e fase I, ecc., ovvero a livello di processo approvato, in associazione con la procedura di variazione della AIC.

Mentre per un farmaco di natura chimica l'impatto dei cambiamenti è meglio gestibile e spesso è valutabile in maniera facile, per un farmaco biologico/biotecnologico l'impatto pratico di questi cambiamenti è in genere notevole. Ad esempio, cambiamenti nel processo di produzione quali

formulazione e *filling*, cambiamenti in eccipienti, attrezzature, cambiamenti nel processo, *Scaling up* o *down*, introduzione di siti aggiuntivi di produzione, condizioni di trasporto, ecc. sono aspetti che possono pesantemente influenzare un prodotto biologico/biotecnologico in maniera del tutto imprevedibile e incontrollabile. Anche cambiamenti a livello di Prodotto finito sono importanti: la definizione di *batch*, la *Shelf life*, le condizioni di conservazione, le condizioni di trasporto, ecc. sono fondamentali. Inoltre aspetti quali il sistema di espressione (MCB, WCB, fasi di fermentazione), *raw materials*, condizioni di coltura, attrezzature, nuovo sito/officina sono anch'essi di grande rilievo. Infine, cambiamenti nelle colonne/resine, nelle specifiche (con particolare riguardo alle impurezze), introduzione di nuovi *step, downstream*, nuovo sito/officina per la purificazione, attrezzature, ecc. Al fine di gestire tutta questa complessa serie di eventi che possono coinvolgere pesantemente il farmaco biologico/biotecnologico, è stato sviluppato il concetto di "Comparabilità" e di "valutazione della comparabilità", definita come la necessità di valutare l'impatto dei cambiamenti introdotti attraverso un complesso insieme di valutazioni per misurare variazioni a livello di prodotto utilizzando metodi analitici e confronto tra i risultati ottenuti. Per facilitare questo esercizio della comparabilità sono state sviluppate delle Linee Guida intitolate *Guideline on Comparability of Medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance: Quality Issues and Non Clinical and Clinical issues*, in vigore dalla fine del dicembre 2003. Inoltre, tale problematica è stata anche portata all'attenzione della ICH Q5E per la preparazione del documento *Comparability of Biotechnological/Biological Products subject to changes in their manufacturing process – Step 4, adopted Yokohama Nov 2004*. La filosofia della valutazione della comparabilità a seguito di cambiamenti introdotti si basa sul cosiddetto *Comparability exercise*. Sebbene il concetto sia ampio, l'esercizio di comparabilità si applica più facilmente ai prodotti biotecnologici, mentre i prodotti biologici ne sono sostanzialmente esclusi. Infatti un pre-requisito per poter avviare l'esercizio è che il principio attivo (*active substance*) sia estremamente caratterizzato, anche se l'approccio e i concetti alla base della comparabilità possono comunque essere applicati ai prodotti biologici, purché essi possano essere, analogamente, adeguatamente caratterizzati. L'esercizio di valutare la comparabilità prevede che venga valutato lo *step* dove il cambiamento è introdotto, il potenziale impatto del cambiamento sulla qualità del prodotto, la disponibilità di idonei metodi analitici, la relazione tra criteri di qualità, sicurezza ed efficacia sulla base dei dati disponibili di esperienza preclinica e clinica per valutare in ultimo la dimensione degli studi da ripetere. Il momento quando il cambiamento è introdotto è di fondamentale importanza, perché cambiamenti molto precoci possono creare situazioni differenti da cambiamenti a processo sviluppato, ove i problemi di riproducibilità dei lotti, gli studi di stabilità, gli studi pre-clinici, i trials clinici di Fase I-III, addirittura i problemi post autorizzazione possono essere di notevole impatto. Fondamentale è l'approccio al problema seguendo un razionale scientifico. Ad esempio, in funzione della analisi effettuata, l'esercizio di comparazione può essere limitato ad uno *step* specifico, esteso a vari *step*, può richiedere una valutazione comparativa dei risultati degli *in process controls*, può richiedere una valutazione del profilo di sicurezza e/o efficacia. In ogni caso, è indispensabile la disponibilità di idonei metodi analitici, anche in funzione di quanto potrebbe essere eventualmente emerso dalla procedura di *Scientific Advice* dell'EMA. Da tenere presenti sono gli aspetti di qualità quali la complessità della molecola, la struttura primaria-quaternaria, la lunghezza della sequenza, le modifiche post-traduzionali (inclusa la glicosilazione e le modifiche N/C *terminal*), nonché le impurezze legate al prodotto e al processo. In tal senso, numerosi parametri devono essere valutati quali la caratterizzazione fisico chimica, il peso molecolare, il punto isoelettrico, l'analisi strutturale, i dati conformazionali, il *light scattering*, la spettroscopia UV, CD e spettrometria di massa, e infine l'attività biologica. Il risultato del confronto può essere che il cambiamento non influenza la qualità dell'intermedio/prodotto finito ovvero che il cambiamento potrebbe/potrà influenzare la qualità dell'intermedio e/o del prodotto

finito. In ogni caso l'impatto sulla sicurezza ed efficacia deve essere valutato e l'approccio definito da caso a caso.

Il razionale utilizzato per dimostrare che due prodotti sono confrontabili tra loro nell'ambito dello stesso produttore a seguito di cambiamenti introdotti nel processo di produzione, viene seguito utilizzando un prodotto "originatore" per dimostrare che un prodotto "copia" è ad esso identico (biotecnologico biosimile). In tal senso deve essere chiaro che non esistono dati su materiali di partenza e intermedi disponibili per il nuovo *applicant*, (MCB e WCB, sistema di coltura, *expression/vector system*, produzione e purificazione, approccio analitico, ecc.) ma è possibile solo una analisi del prodotto finito, quasi sempre formulato. Il confronto con il classico farmaco "generico" è immediato. Citando dall'articolo 10 (2b) della Direttiva 2001/83 modificata dalla 2004/27: "*Generic medicinal product*" shall mean a medicinal product which has the same qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form as the reference medicinal product, and whose bioequivalence with the reference medicinal product has been demonstrated by appropriate bioavailability studies. The different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of an active substance shall be considered to be the same active substance, unless they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy.

Di contro, l'Articolo 10 (4) della Direttiva 2001/83 modificata dalla 2004/27 identifica il concetto di "prodotto biosimile" come segue: *Where a biological medicinal product which is similar to a reference biological product does not meet the conditions in the definition of generic medicinal products, owing to, in particular, differences relating to raw materials or differences in manufacturing processes of the biological medicinal product and the reference biological medicinal product, the results of appropriate pre-clinical tests or clinical trials relating to these conditions must be provided. The type and quantity of supplementary data to be provided must comply with the relevant criteria stated in the Annex and the related detailed guidelines. The results of other tests and trials from the reference medicinal product's dossier shall not be provided.*

A fronte di quanto stabilito dalla direttiva in fase di recepimento, il CHMP ha predisposto delle *Overarching Guidelines*, Linee Guida che descrivono il campo di applicabilità della direttiva, introduce il concetto di prodotti biologici simili, sottolinea i principi base da applicare ribadendo che l'approccio del generico non è scientificamente sostenibile a causa della complessità della molecola e della mancanza di dati di processo. Infine, riporta quali sono i prodotti inclusi ed esclusi, specificando che il concetto di biosimilarità si applica a prodotti altamente purificati (*biotech*) sebbene non preclusa per legge ad altri. Punti fondamentali descritti nella Linea Guida sono quelli relativi alle disponibilità analitiche e dell'esperienza sul singolo prodotto e la scelta del Prodotto di Riferimento. In questo ultimo caso, il principio attivo del prodotto biosimile deve essere simile da un punto di vista biologico e molecolare al prodotto di riferimento, il prodotto dovrà essere utilizzato nello sviluppo del *comparability exercise* per la qualità, sicurezza ed efficacia e la forma farmaceutica, la concentrazione e la via di somministrazione devono essere le stesse del preparato di riferimento. In caso contrario, le differenze dovranno essere sempre attentamente valutate mediante ulteriori studi di sicurezza ed efficacia.

Grande importanza viene data alla scelta del prodotto di riferimento. Infatti, analizzando il prodotto finito, qualora disponibile in forma e quantità sufficienti (problemi legati anche alla presenza di eccipienti, ecc.), è possibile caratterizzare al più il prodotto stesso, senza acquisire dati in *process* sui vari intermedi che vengono generati. Pertanto, in molti casi, il dato analitico comparativo contribuisce al massimo a ridurre la dimensione degli studi di preclinica e di clinica.

D'altro canto, occorre puntualizzare che gli studi di bioequivalenza come per i generici classici non possono essere considerati sufficienti per i prodotti biotecnologici, e che Linee Guida CHMP/BWP specifiche per tipologia di prodotti sono in fase di predisposizione proprio al fine di

contribuire alla chiara gestione del problema. Nelle linee guida in fase di predisposizione verranno valutati gli aspetti legati al reperimento delle specifiche della *drug substance* e del *drug product*, anche tenendo in considerazione i problemi legati alla rimozione degli eccipienti e relativa convalida. Anche la variabilità del *reference product* è importante, visto che quelli della Farmacopea non sono altro che requisiti minimi che il *drug substance* deve avere.

In conclusione, i cambiamenti di processo nella produzione di prodotti biotecnologici devono essere considerati con grande attenzione e devono essere valutati mediante l'esercizio della valutazione della comparabilità tenendo in considerazione la complessità della molecola, il tipo di cambiamento e l'impatto sulla qualità, sicurezza ed efficacia. A tal fine, devono essere utilizzati anche tutti i dati di processo e pertanto tale approccio è implicitamente ristretto a comparabilità all'interno del singolo produttore. In senso lato, però, l'esercizio del processo di comparabilità può portare anche alla dimostrazione di biosimilarità, sempre tenendo in considerazione che nel prodotto "biosimile" i soli studi di bioequivalenza non saranno mai sufficienti a garantire l'approvazione. Di grande importanza in tal senso è il risultato dello *Scientific Advice* che viene richiesto in genere dal proponente all'EMA e che viene elaborato dai gruppi di esperti utilizzando un *case by case approach*.

**Il punto di vista dei produttori di materie prime  
e dei distributori**



## QUALITÀ DEI PRINCIPI ATTIVI FARMACEUTICI COME SCELTA DI COMPETITIVITÀ E PRINCIPIO GUIDA PER I PRODUTTORI ITALIANI

Maria Figini  
Aschimfarma, Milano

Aschimfarma è l'Associazione Italiana dei Produttori di Materie Prime per uso farmaceutico. Alla Associazione aderiscono 52 Aziende italiane del comparto, diverse per dimensioni e struttura, ma tutte volte a garantire la produzione di principi attivi, la cui qualità deriva da una scelta ben precisa, che costituisce il principio guida dei produttori italiani sia come scelta di competitività che a tutela della salute del cittadino.

L'Italia fino ad oggi ha costituito la sede del maggior numero di Aziende al mondo produttrici di principi attivi farmaceutici (*Active Pharmaceutical Ingredients, API*) costituendo un settore industriale tecnologicamente avanzato con un ruolo fondamentale nell'economia nazionale. Le Aziende di cui stiamo parlando basano gran parte del loro lavoro sulle esportazioni, infatti è stato stimato che nel 2003 circa il 90% delle produzioni sono state destinate al mercato estero, più precisamente:

- 38,5% al Nord America
- 36,3% all'Europa Occidentale
- 16,7% al Giappone

Ancora oggi le Aziende italiane sono tra le principali fornitrici di *bulk* del mercato americano, che è notoriamente riconosciuto come il più severo nella scelta dei propri fornitori ai quali è richiesta una rigorosa applicazione delle GMP, verificata attraverso la attività ispettiva FDA (*Food and Drug Administration*).

Nonostante le Aziende italiane produttrici di principi attivi debbano operare in un contesto normativo molto complesso e non certo favorevole al loro sviluppo industriale, riconoscono concettualmente fondata la necessità individuata dall'EMEA e dalla Commissione della Farmacopea Europea di un aggiornamento della *Quality Part* dei Dossier di Autorizzazione al Marketing alla luce dell'art. 23 della Direttiva 2001/83/EC.

Un più stretto controllo del contenuto in impurezze applicando metodi più sensibili e precisi, una revisione delle specifiche relative al profilo delle impurezze sulla base dei contenuti nella linea guida ICH Q3A e dalla Farmacopea Europea V edizione che entrerà in vigore il 1 gennaio 2005 – citiamo la monografia generale “Sostanze per uso farmaceutico” e il capitolo generale “Controllo delle impurezze in sostanze per uso farmaceutico” – è doveroso, lo riconosciamo, anche per i principi attivi esistenti e già autorizzati e utilizzati nella preparazione di medicinali generici.

Questo aggiornamento delle monografie degli API in modo che rispondano alla conoscenza scientifica corrente e che permettano di individuare possibili impurezze derivanti da differenti fonti di principi attivi e di definirne identità, quantità ed eventuale pericolosità è necessario. Questo in un mercato europeo, che è invaso da principi attivi prodotti da extra europei – Cinesi e indiani – che entrano in Europa con il solo CEP, vincolo alla conformità di una monografia fino ad oggi non ancora rivista alla luce di questi nuovi orientamenti.

I produttori di API italiani, rappresentati da Aschimfarma, hanno da sempre considerato la qualità dei loro principi attivi quale elemento fondamentale di competitività. Ma questo processo di *up-dating*, per impegno di costi, di risorse e di tempo, non sarà certo indolore per le industrie italiane, già a lungo e duramente provate dalla concorrenza extra-europea.

Nonostante la concorrenza dei produttori extra-europei, che entrano nel mercato europeo esibendo il solo CEP, lo ripetiamo, da sempre l'obiettivo dei produttori italiani è stato quello di raggiungere, attraverso una coscienziosa attenzione allo sviluppo tecnologico e una rigorosa applicazione delle norme vigenti (GMP), un elevato livello nella qualità dei propri prodotti a tutela non solo del proprio mercato, ma a garanzia della salute del cittadino.

Tuttavia una grossa preoccupazione deriva dalla nuova legislazione europea, la Direttiva Comunitaria 2003/94/CE e 2004/27/CE, che non comporteranno alcun obbligo da parte delle Autorità della UE di ispezionare i siti produttivi di principi attivi importati da Paesi extra-UE.

Nella sostanza le ispezioni saranno lasciate a carico degli importatori che, a loro discrezione, valuteranno se effettuare ispezioni presso i produttori extra UE per verificare la rispondenza alle GMP.

Non ci sembra quindi che questa nuova legislazione europea sia in grado di dare le garanzie necessarie per la tutela della salute dei cittadini e mette le Aziende del comparto Europee in una condizione di scarsa competitività rispetto ai produttori extra UE.

Questo elemento insieme ad altri fattori contribuirà alla buona riuscita delle imprese extra-UE, già favorite da:

- l'incoraggiamento da parte dei propri governi a concedere l'ingresso a multinazionali occidentali;
- la produzione locale favorita in termini di protezione brevettale;
- il costo della manodopera consente notevoli vantaggi economici;
- una relativa permissività per quanto riguarda la protezione ambientale.

Tutti questi fattori contribuiscono al contenimento dei costi delle materie prime prodotte dai paesi extra-europei ed è chiaro come il polo produttivo delle materie prime per uso farmaceutico si stia spostando verso Cina e India. E non si può far altro che ipotizzare una ulteriore espansione di questa tendenza dal momento che il loro approccio al mercato, nonostante il potenziale mercato interno, è orientato verso l'export.

Ma il più basso costo delle materie prime per uso farmaceutico provenienti da questi Paesi, che potrebbe allettare i produttori di generici, senza nulla togliere alla serietà di quest'ultimi, può avere serie ripercussioni sulla qualità del generico.

Recentemente è stata pubblicata un'inchiesta basata sui risultati di uno studio apparso sull'autorevole rivista *Journal of Chemotherapy* [2003;15(4)], nel quale si fa specifico riferimento ad un principio attivo generico formulato in forma parenterale.

Il confronto tra il farmaco *originator* e un certo numero di generici, peraltro prodotti in Paesi terzi, ha messo in evidenza violazioni agli standard di Farmacopea e agli standard farmaceutici dell'*originator*. In buona sostanza sono state rilevate carenze legate alla qualità della materia prima, quali la presenza di una impurezza di degradazione al di sopra del limite consentito, mancanza di sterilità, problemi di trasparenza della soluzione.

Viene da chiedersi come e se sono state applicate le norme di buona fabbricazione in questo caso per produrre un principio attivo addirittura per uso parenterale – sappiamo bene come la contaminazione microbica in questo caso può comportare seri rischi per la salute.

Ci sono quindi grosse preoccupazioni per la qualità dei prodotti di importazione rispetto a quelli prodotti nella Comunità Europea. Ed è evidente, per quanto già detto prima, che non esiste garanzia di sicurezza e affidabilità, nonché del rispetto delle GMP di un prodotto non ispezionato.

Aggiornare il profilo di qualità degli API restringendo alcuni limiti in specifica secondo quanto previsto dai testi generali già citati della Farmacopea Europea non è sufficiente e non dà alcuna garanzia al cittadino che rischia di avere a disposizione per la propria salute farmaci di qualità non adeguata prodotti a partire da principi attivi non prodotti in GMP.

Nel febbraio 2004 la FDA ha fermato l'ingresso di API di una Azienda cinese negli Stati Uniti per gravi non conformità alle GMP. Dalla *warning letter* si evince che nessuno nell'organigramma,

neanche i responsabili dell'assicurazione della qualità e del controllo di qualità, era in possesso di un titolo accademico e quindi della professionalità e delle conoscenze necessarie.

Una azienda italiana invece per produrre un principio attivo deve dimostrare di essere in grado di rispettare quanto prescritto dal decreto N. 178 come emendato.

Recentemente lo stesso EDQM che rilascia i CEP, nella persona di Corinne Pouget, durante la Conferenza Internazionale "*Quality on the move: dynamics of the European Pharmacopoeia*" che si è svolta a Budapest dal 4 al 6 ottobre 2004, ha affrontato il problema delle ispezioni presso i siti produttivi in possesso di CEP, dichiarando che saranno inclusi nel programma anche i paesi dell'Est, la Cina e l'India.

Finalmente da parte di EDQM è stata riconosciuta la necessità di verificare l'aderenza di quanto dichiarato nel dossier al processo produttivo reale e alle GMP che fino ad oggi costituivano autodichiarazione del produttore. Non per nulla dei 54 siti ispezionati, 5 sono stati i casi di sospensione del certificato, di questi 2 casi in Cina e 3 in India (di cui uno sterile).

Operare in GMP per i produttori di *bulk* è l'elemento chiave per garantire la costanza e la sicurezza della qualità di un prodotto poiché il controllo sul prodotto finale non è sufficiente a tutelare da possibili difetti occulti che potrebbero causare perdita di sicurezza del principio attivo.

Se i produttori italiani sono in grado di confermare la superiorità della propria qualità, perché non operare una decisa azione a sostegno del settore che sta correndo seri rischi? Perché non sostenere le aziende italiane in questa loro vocazione all'esportazione con una vigorosa attività istituzionale?

E da ultimo, perché non introdurre, come già avviene per altri prodotti, sulla confezione del farmaco il marchio "Principio attivo made in Italy"?

I produttori italiani di principi attivi, nell'accogliere questo nuovo orientamento da parte delle Autorità Europee, sperano che sarà data loro l'opportunità di combattere ad armi pari con la concorrenza extra-europea.

## **QUALITÀ DEL FARMACO GENERICO: I PRODUTTORI ITALIANI DI PRINCIPI ATTIVI FARMACEUTICI**

Alberto Mangia

*Chemical Pharmaceutical Generic Association (CPA), Milano*

*Chemical Pharmaceutical generics Association (CPA)* è l'associazione di categoria fondata due anni fa, che rappresenta 41 società italiane, produttrici di principi attivi farmaceutici, con un fatturato complessivo di 1.400 miliardi delle vecchie lire.

La qualità dei principi attivi dei produttori italiani è molto elevata, in seguito alla notevole esperienza accumulata, avendo iniziato a esportare gli API già all'inizio degli anni sessanta alle società farmaceutiche americane, recependo di necessità nella nostra attività quotidiana le regole di qualità della FDA, necessarie e indispensabili per la vendita in USA. Come risultato operativo, il 50 % degli API importati in USA dall'Europa proviene dall'Italia.

Con l'introduzione della legge USA sui farmaci generici nel 1984, i produttori italiani sono diventati i principali fornitori delle società farmaceutiche generiche americane, che si sono talmente sviluppate fino a portare le loro quote di mercato al di sopra del 50% per volume di prescrizioni.

L'effetto dei risparmi relativi per la società americana è noto e inoltre il farmaco generico è lanciato sul mercato il giorno dopo la scadenza brevettuale del farmaco originale; per poter ottenere questo risultato le regole imposte dalla legge e applicate dalla FDA sono state chiare e precise e la qualità del farmaco generico (descritta nei dossier regolativi,) è indissolubilmente correlata con quella dell'API, attraverso la lettera di accesso al *Drug Master File (DMF)* relativo (*Referral Letter*).

Le linee guida necessarie alla compilazione dei documenti, al loro contenuto e soprattutto alle norme di buona fabbricazione sono da tempo disponibili e si sono evolute insieme a quelle della ICH.

Particolare attenzione inoltre è sempre stata posta sui cambiamenti, effettuati dopo l'approvazione, di processo, qualità, sito produttivo, e naturalmente dell' eventuale del fornitore dell'API; tali cambi devono essere ben documentati, in modo che non diano luogo a cambiamenti per ciò che attiene ai parametri di identità, titolo, qualità, purezza, che possano influire sulla sicurezza e efficacia del farmaco.

Le regole europee sono analoghe, ma non sono state applicate con altrettanta chiarezza, in quanto ciascun paese ha comportamenti analoghi ma mai uguali.

Esiste però una differenza fondamentale, che ha segnato e migliorato la qualità produttiva delle nostre società.

Dopo la revisione documentale, la FDA richiede sempre l'ispezione del sito produttivo nel caso della prima vendita di un API nel territorio americano e successivamente con frequenza annuale o biennale ispeziona in loco le fabbriche, con un team d'ispettori, per la verifica sia della documentazione inviata sia delle norme di buona fabbricazione.

L'esito dell'ispezione è necessario all'autorizzazione all'importazione dell'API per scopi commerciali e la FDA può inoltre porre il veto se si riscontrano gravi deviazioni alle GMP.

In Italia, ma anche in Europa, è mancata per anni questa parte di controllo, che in un certo senso, perlomeno per le società italiane, vista l'importanza delle nostre esportazioni in USA, è stato appaltato alle visite ispettive della FDA.

La nostra esperienza quindi ci insegna che l'applicazione delle GMP è resa incisiva solo con ispezioni regolari e per ciascun prodotto e soprattutto obbligatorie in caso della prima importazione.

Vista la nostra posizione eccellente sulla qualità dei principi attivi, perché non siamo i fornitori quasi esclusivi dei nostri clienti, cioè le società farmaceutiche generiche che operano in Italia?

Così non è, in quanto il costo dei nostri API è considerato (e spesso lo è davvero) troppo alto perché il farmaco generico possa avere redditività e quindi l'acquisizione dei principi attivi farmaceutici è delegata a fornitori esteri, in particolare provenienti da India e Cina.

Se è comprensibile dal punto di vista economico il ragionamento sopradetto, questo non è l'unico motivo per l'approvvigionamento all'estero; infatti esistono dei vincoli, causati da limiti legislativi, affinché le società farmaceutiche generiche non possono approvvigionarsi dalle nostre fabbriche.

Infatti le leggi italiane, e in parte quelle europee, mi riferisco alla legge 349/1991 sull'introduzione del Certificato Complementare di Protezione e la parziale modifica, solo sui tempi della legge 112/2002, il regolamento europeo simile ma non identico 1768/1992, hanno messo le nostre imprese in condizione di non poter partecipare in regime di libera concorrenza con produttori esteri, operanti in quei paesi in cui non vige analogo legge brevettuale o è addirittura mancante.

Sebbene la Direttiva dell'Unione Europea (27/2004) introduca l'esenzione della infrazione brevettuale per le prove sperimentali necessarie alla formazione di un dossier generico farmaceutico, non è possibile comunque fornire i principi attivi per vendite sul mercato, quando esiste una scadenza differente fra il Certificato Complementare di Protezione italiano, l'analogo europeo o il brevetto USA (dove non vige la nostra legge sul *Summary of the Products Characteristics*) in quanto si compie una infrazione brevettuale sul territorio italiano. Di conseguenza anche il campione necessario per le prove sperimentali è chiesto a quei fornitori che questi vincoli non hanno e che diventano partner privilegiati in conseguenza non della qualità o del costo, ma a seguito di una legge italiana che penalizza le industrie italiane.

Dall'analisi di due situazioni reale, descritte di seguito, si può evincere come quanto sopra detto sia relazionato alla qualità.

Nel *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2004;34:341-48), si confronta la qualità delle compresse del principio attivo Clopidogrel dell'originator Sanofi con 18 copie, di cui 12 indiane e 3 dell'Uruguay.

Il lavoro analitico ha preso in considerazione le impurezze correlate, fra le quali l'enantiomero R non attivo e il prodotto di idrolisi dell'estere corrispondente, e altre non meglio identificate.

I risultati ottenuti sono riportati nell'allegato; nessuna delle copie ha purezza analoga e alcune contengono impurezze, la cui somma arriva a soglie molto elevate e al di fuori di qualsiasi regola internazionale.

Analoghi risultati sono ottenuti relativamente al contenuto del principio attivo; ben nove copie sono ampiamente sottodosate rispetto al contenuto di etichetta, come si può notare dall'allegato.

Come gli stessi autori dichiarano, non esiste la monografia di clopidogrel in farmacopea europea, per cui non si possono valutare le specifiche della compressa in relazione a limiti pubblicati, ma d'altra parte gli stessi autori affermano che secondo la linea guida ICH Q3B, "impurities in new drug product", il livello delle impurezze deve essere accuratamente monitorato e il limite superiore "should be determined and supported by adequate data in the dossier supplied for registration of a new drug".

Esiste quindi la necessità di un controllo ispettivo anche a quelle società indiane, che vendono già prodotti in USA; ricordo che l'approvazione dell'ente di controllo è riferita al prodotto ispezionato e non esiste un'approvazione generalizzata per tutti i prodotti fabbricati.

Inoltre le notizie di stampa (*Scrip*, 12 novembre 2004, p. 16) riportano che la prima società indiana Ranbaxy ha ritirato volontariamente sette propri farmaci generici contro l'AIDS dalla lista della WHO (*World Health Organization*), a causa di dati non chiari negli studi di bioequivalenza,

sospensione che segue quella di tre mesi prima, quando la *World Health Organization* aveva sospeso altri tre farmaci della Ranbaxy, come pure due della Cipla, sempre contro l'AIDS, per mancata bioequivalenza contro l'originator. Tale notizia è seguita da un'altra più recente (*Scrip*, 24 novembre 2004, p. 17) di sei farmaci antivirali ritirati dalla *Hetero Drugs Limited*, società appartenete al gruppo del dr Reddy, dopo un'ispezione dell'agenzia delle Nazioni Unite, sempre per lo stesso motivo.

Chiediamo quindi con molta convinzione che ci siano visite ispettive altrettanto severe di quelle che noi abbiamo da parte della FDA e da parte delle Agenzie del Farmaco Europee, prima di accettare l'importazione dei principi attivi da quei paesi per salvaguardare l'efficacia e la sicurezza del farmaco e soprattutto la salute dei pazienti.

E questo è un problema di qualità; inoltre riteniamo corretto per ragioni di trasparenza che sulla confezione del farmaco, sia esso generico che originale, sia specificato il produttore e il paese dove è prodotto l'API.

Il secondo esempio di quanto sia necessaria la tracciabilità dell'origine dell'API deriva da un altro principio attivo, ticlopidina cloridrato, che al contrario di quello citato in precedenza è venduto in Italia;

Come si nota dall'allegato, sono in vendita in Italia 20 specialità, di cui solo la metà sono identificate come farmaci generici, mentre altri sono considerati o "me-too" o "branded generici" e come tali difficili da riconoscere soprattutto al paziente (e questo incide sui costi delle società generiche per il modo con il quale viene propagandato).

Un'altra caratteristica della situazione italiana è data dalla dicotomia fra i detentori dell'AIC e dei produttori della specialità farmaceutica generica, che per la maggior parte sono terzisti.

Potete inoltre notare dall'allegato che sono stati ottenuti i relativi certificati di conformità da parte dell'EDQM; vi sono quattro produttori italiani di ticlopidina, l'originatore e tre società indiane.

Il relativo certificato, come sapete, è rilasciato sulla base del solo DMF, dopo istruttoria della documentazione stessa, ma senza alcuna visita ispettiva.

Dalle informazioni ricevute dalle società italiane, risulta che sono solo undici i nostri clienti di ticlopidina, per cui gli altri si riforniscono presumibilmente dalle società indiane che hanno ottenuto il certificato di conformità.

Le proposte che CPA, in analogia a quanto fatto da altre organizzazioni europee alle rispettive autorità, come il cosiddetto gruppo di Praga, nell'ambito dell'*European Generic Medicines Association*, propone che siano introdotte le seguenti regole:

- regole chiare e soprattutto e uniformi in tutti i paesi europei sulla documentazione necessaria per ottenere l'autorizzazione in commercio;
- visite ispettive obbligatorie dei produttori extraeuropei di principi attivi;
- formazione identica degli ispettori;
- correlazione biunivoca fra API e farmaco generico e forma farmaceutica;
- applicazione completa delle linee guida;
- indicazione del nome del produttore e del paese in cui l'API è fabbricato sulla confezione del farmaco, sia generico che originale.

## **RUOLO DEL COMMERCIO NELLA FILIERA DI PRODUZIONE DEI MEDICINALI**

Carlo Sessa

*Associazione Italiana Commercio Chimico (AssICC), Milano*

Fondata nel 1946, AssICC è l'associazione che raggruppa le aziende italiane che operano nella distribuzione dei prodotti chimici, principalmente nei seguenti settori:

- chimico-farmaceutico
- chimica di base
- solventi e diluenti
- galvanotecnica
- prodotti chimici per l'industria alimentare

I soci AssICC sono 343, per un giro d'affari di circa 10 miliardi di Euro l'anno.

In particolare, le aziende che operano nel settore Chimico-farmaceutico sono 60, per un fatturato annuo di circa 1,5 miliardi di Euro.

L'Italia è l'unico paese dell'Unione Europea che abbia espressamente disciplinato il commercio delle materie prime farmacologicamente attive, col DL.vo n. 538 del 30/12/1992.

Questo DL.vo recepisce la Direttiva 92/25/CEE che riguarda esclusivamente la "distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano".

Tuttavia, il legislatore Italiano ha voluto aggiungere all'art.1, comma 1, "comprese le materie prime farmacologicamente attive."

In base al DL n. 538/92, le aziende che intendono svolgere l'attività di procurarsi, detenere, fornire o esportare materie prime farmacologicamente attive, devono ottenere un'apposita autorizzazione da parte dell'autorità Sanitaria della Regione in cui risiedono.

L'autorizzazione è concessa alle seguenti condizioni:

- disporre di locali e installazioni idonei e sufficienti a garantire una buona distribuzione delle materie prime
- disporre di una persona responsabile, Direttore Tecnico, in possesso del diploma di laurea in farmacia o in chimica o in chimica e tecnologie farmaceutiche o in chimica industriale
- impegnarsi a rispettare i seguenti obblighi:
- rendere i locali e le installazioni accessibili in ogni momento alle ispezioni da parte delle autorità;
- acquistare le materie prime solo da aziende autorizzate;
- fornire le materie prime solo ad aziende autorizzate;
- possedere un piano di emergenza in caso di necessità di ritiro delle materie prime dal mercato;
- conservare un'idonea documentazione che fornisca le seguenti informazioni;
- data di acquisto e/o vendita;
- nome della materia prima;
- quantità acquistata e/o venduta;
- numero di lotto e sua rintracciabilità;
- nome e indirizzo del fornitore;
- nome e indirizzo dell'acquirente;
- tenere tutta la documentazione a disposizione delle autorità competenti per almeno cinque anni;

- avvalersi, in fase di acquisto e di vendita delle materie prime, di tutti i mezzi idonei alla loro corretta conservazione durante lo stoccaggio e il trasporto;
- seguire le linee guida stabilite dalle GMP per i farmaci.

Nel novembre 2000 l'ICH, in accordo con le competenti autorità dell'Unione Europea, Stati Uniti e Giappone, ha redatto le *Good Manufacturing Practice-Guide for Active Pharmaceutical Ingredients*, meglio conosciute come ICH Q7A. Questo documento è stato pubblicato nel *Federal Register* USA nel 2001 e, nello stesso anno, come Annesso 18 alle linee guida GMP della UE. Queste linee guida stabiliscono le GMP che le industrie farmaceutiche devono seguire nella produzione di farmaci, partendo dalle materie prime e dagli intermedi utilizzati.

È intenzione dell'ICH di includere, prossimamente, nelle GMP anche alcuni degli eccipienti più comuni. Occorre evitare che nella filiera della produzione di un farmaco, dalle materie prime (*starting materials*) fino al prodotto finito (medicamento) destinato al consumatore, avvengano degli errori che possano risultare, in qualsiasi modo, dannosi per il paziente.

Il Capitolo n. 17 delle linee guida dell'ICH Q7A/GMP, si riferisce espressamente all'attività di coloro che commerciano le materie prime farmacologicamente attive, gli intermedi e alcuni degli eccipienti, utilizzati nella fabbricazione di medicinali.

Precisamente si riferisce all'attività di: agenti, *brokers*, distributori e confezionatori.

Il commerciante deve garantire la completa "rintracciabilità" dei prodotti distribuiti, con particolare riferimento a:

- indicazione del nome del produttore originale;
- indirizzo del produttore originale;
- ordine d'acquisto;
- documenti di trasporto e presa in carico della merce;
- nome o codice d'identificazione della materia prima;
- numero di lotto del produttore originale;
- registrazione della vendita e delle modalità di trasporto;
- certificato d'analisi originale del produttore;
- data di scadenza o d'eventuale ri-analisi.

Il commerciante deve realizzare e continuamente aggiornare un valido "Sistema di Qualità". Tutto il personale coinvolto nella distribuzione deve essere opportunamente istruito, secondo definite procedure scritte.

Ogni cambiamento delle procedure deve essere documentato e motivato. I principali compiti del Sistema di Qualità sono:

- approvazione o rifiuto della materia prima;
- controllo dei passaggi critici che potrebbero eventualmente contaminare il prodotto;
- controllo d'eventuali scambi o frammischiamenti dei prodotti trattati;
- controllo della pulizia e disinfezione dei locali adibiti a magazzino;
- controllo della data di scadenza ed eventuale stabilità del prodotto;
- regolare esecuzione di "audit" interni per verificare che le procedure siano comprese e applicate.

Tutte queste attività devono essere eseguite secondo una specifica procedura scritta.

I commercianti, che avessero intenzione di ri-confezionare e/o ri-etichettare le materie prime farmacologicamente attive e gli intermedi, devono operare secondo le GMP, adeguandosi alle stesse norme che regolano l'attività delle Industrie Farmaceutiche. Particolare attenzione deve essere posta alle infrastrutture per il confezionamento, che devono rispettare appropriate condizioni ambientali, per evitare la contaminazione e l'eventuale deterioramento del prodotto.

I commercianti devono:

- trasmettere ai loro clienti tutte le informazioni ricevute dal produttore della materia prima;

- trasmettere al produttore tutte le segnalazioni ricevute dai clienti;
- comunicare ai loro clienti il nome del produttore originale della materia come pure il numero del lotto originale;
- fornire ai loro clienti i certificati d'analisi originali del produttore.

Ogni reclamo o ritorno della materia prima deve essere gestito in base ad una procedura scritta, che deve indicare:

- nome e indirizzo del reclamante;
- nome e contatto della persona responsabile del reclamo;
- motivo del reclamo, indicante il nome e il numero di lotto della materia prima;
- data di ricevimento del reclamo;
- decisione presa.

In caso di potenziale rischio, devono essere immediatamente informate le autorità competenti.

Le linee guida, contenute nel Capitolo n. 17 dell'ICH Q7A/GMP, sono in linea di massima accettabili per i commercianti di materie prime farmacologicamente attive, anche se alcune parti si riferiscono a strutture e situazioni tipiche dell'industria farmaceutica e lontane dalla realtà di un'azienda commerciale. Queste regole sono valide per il commercio fra paesi aderenti all'ICH (EU, USA e Giappone); quindi, non possono, almeno per il momento, essere applicate al commercio verso paesi che non fanno parte dell'accordo.

Occorre inoltre rilevare che, in base alle ICH Q7A/GMP, è in ogni caso responsabilità del fabbricante del medicamento controllare che ogni lotto di materia prima utilizzata sia conforme alle specifiche richieste.

La WHO ha preparato le sue *Good Trade and Distribution Practices (GTDP) of Pharmaceutical Starting Materials*; a giorni, dovrebbe essere pubblicata l'ultima revisione. Queste linee guida considerano come *starting materials* sia le materie prime farmacologicamente attive sia gli eccipienti, mentre non sono esplicitamente menzionati gli intermedi. Si rivolgono espressamente a tutte le parti coinvolte nel commercio e nella distribuzione, cioè: *brokers*, fornitori, distributori, commercianti, trasportatori, spedizionieri, trasformatori, ecc. Si applicano a tutti gli operatori dell'intera filiera della distribuzione, comprese le aziende di miscelazione, micronizzazione, ri-etichettatura e ri-confezionamento.

L'intenzione delle GTDP è di garantire la qualità e l'integrità della materia prima usata nella produzione di farmaci. Ciascuna delle parti coinvolte (produttore, fabbricante, commerciante, broker e distributore) deve assumersi la sua parte di responsabilità nel mantenimento della qualità del prodotto. È comunque responsabilità del fabbricante controllare che ogni lotto di materia prima utilizzata sia conforme alle specifiche.

Le linee guida del WHO seguono in linea di massima le indicazioni dell'ICH Q7A/GMP, però sono meno restrittive per quanto riguarda la documentazione, il ri-confezionamento e la ri-etichettatura.

Mentre l'ICH, praticamente, obbliga il commerciante a fornire la materia prima nella confezione originale, con l'etichetta originale e col certificato d'analisi originale del produttore, le GTDP concedono un maggior spazio alla sua attività, purché sia garantita la salvaguardia della qualità e della rintracciabilità del prodotto. L'originalità della confezione, etichetta e analisi non è richiesta, purché ci sia comunque la possibilità immediata di rintracciabilità dei dati originali del fornitore. Le ICH/GMP ripongono poca fiducia nell'attività del commerciante, mentre le WHO/GTDP ne responsabilizzano l'attività, quale intermediario fra il produttore della materia prima e il fabbricante del prodotto finito.

Gli associati AssICC hanno preso atto delle linee guida dell'ICH, però gradirebbero una maggiore fiducia da parte delle autorità competenti, perché si sentono in grado di poter assumere la loro parte di responsabilità nella filiera per la fabbricazione di farmaci.

Gli associati AssICC sono più favorevoli all'impostazione data dal WHO/GTDP.



**Il punto di vista dei produttori di medicinali**



## QUALITÀ DEI MEDICINALI: UN REQUISITO IN EVOLUZIONE. POSIZIONI DI FARMINDUSTRIA

Giorgio Bruno  
*Farminindustria, Roma*

L'attenzione che le autorità regolatorie pongono all'argomento è in linea con la posizione dell'industria farmaceutica.

Le attività a tutela della qualità dei medicinali devono essere intese come attività a tutto tondo e quindi riguardano da una parte le aziende farmaceutiche che devono garantire farmaci "a rischio zero" e lavorare in continua *partnership* con tutta la filiera del farmaco e dall'altra le autorità competenti, che attraverso le ispezioni, estese anche ai produttori di principi attivi, in Europa e nei paesi terzi, garantiscono un livello adeguato di *compliance* con le GMP. Questo elemento di garanzia rafforza, ove esistono, i CEP alle monografie della PhEur rilasciati dall'EDQM.

La qualità, se costruita a partire dai componenti e durante tutte le fasi della fabbricazione, va verificata attraverso un sistema di controlli allargato all'intero ciclo di vita del prodotto; per fare questo si deve mettere in atto un approccio basato sulla analisi, valutazione e gestione del rischio, definendo le priorità in funzione di una serie di parametri quali: complessità della forma farmaceutica e del corrispondente processo di produzione, criticità dei parametri di processo, riproducibilità della qualità dei componenti.

Un terreno concreto su cui le istituzioni possono promuovere la qualità, favorendo al contempo l'innovazione, è offerto da tutte quelle innovazioni tecnologiche in campo produttivo e analitico, che possono aiutare a migliorare, semplificare e monitorare meglio i processi produttivi esistenti, oppure essere introdotte in nuovi processi.

In questo senso ci sembra utile richiamare l'approccio della FDA che, attraverso una iniziativa denominata PAT (*Process Analytical Technology*), ha definito e messo in atto uno schema regolatorio per incoraggiare l'adozione da parte delle aziende di metodi innovativi per lo sviluppo farmaceutico, la produzione, il controllo di processo e l'assicurazione di qualità.

Consapevole dell'importanza dell'innovazione, e in considerazione del fatto che le nuove tecnologie fanno parte dei piani di investimento sia pubblici che privati, Farminindustria ha da tempo avviato un dialogo con la Conferenza dei Rettori delle Università Italiane attraverso la costituzione di un gruppo di lavoro, volto ad identificare quali tecnologie meglio si prestano ad uno scambio di informazioni e conoscenze tra pubblico e privato.

Un riconoscimento da parte delle istituzioni, significherebbe non soltanto premiare l'industria, incoraggiando investimenti che garantiscono "ritorni" nel medio periodo ma anche attribuire valore alla ricerca applicata.

La qualità dei medicinali deve potersi sviluppare e non appiattire: proprio con questa convinzione, l'industria farmaceutica è pronta a fare la sua parte, come responsabile del mantenimento della qualità dei medicinali.

Ma chiede anche collaborazione e apertura al dialogo da parte delle autorità competenti, l'Agenzia Italiana del Farmaco, l'Istituto Superiore di Sanità con un ruolo fondamentale di indirizzo che si ponga come elemento di governo del processo, di adeguamento dei tempi e di incoraggiamento allo sviluppo.

## LIVELLI DI IMPUREZZE NEL PRODOTTO FINITO COME GARANZIA DELLA QUALITÀ DEL PROCESSO PRODUTTIVO DEI FARMACI GENERICI

Mario Barbini  
Assogenerici, Roma

Assogenerici è una associazione tra aziende titolari di AIC di farmaci generici e di fabbricanti di medicinali.

L'Associazione, con l'obiettivo di valorizzare il farmaco generico, da sempre ha posto la massima attenzione affinché esso fosse prodotto e controllato con i massimi livelli di qualità possibile.

In questa ottica ha accolto volentieri l'invito dell'Istituto Superiore di Sanità, che con la collaborazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco ha organizzato questo incontro, a presentare il proprio punto di vista sulla qualità dei medicinali.

La qualità di un medicinale deve tenere in debita considerazione le impurezze e i prodotti di degradazione che possono derivare sia dalle materie prime che dal processo produttivo della specialità.

In questa presentazione si vuole porre l'attenzione sul "principio attivo", che rappresenta senz'altro la componente più critica di ciascun farmaco e del quale molto spesso non si riescono a conoscere completamente tutti i passaggi della sintesi che potrebbero aiutare a indirizzare la ricerca verso probabili impurezze.

I documenti di riferimento ufficiali sono:

- *Guideline on control of impurities of pharmacopoeial substances: compliance with the European pharmacopoeia general monograph "Substances for pharmaceutical use" and general chapter "Control of impurities in substances for pharmaceutical use"*
- *Concept paper on the need for updating the quality part of dossiers for existing marketing authorizations.*

Nell'ottica del produttore potrebbe essere utile approcciare l'argomento del controllo delle impurezze nel prodotto finito come indice da un lato della qualità del prodotto e dall'altro di quella del processo produttivo.

La definizione delle impurezze del principio attivo riveste fondamentale importanza per poter ottenere un prodotto finito di qualità elevata.

Molto spesso conoscere il livello iniziale di impurezze presenti nel principio attivo non è sufficiente a garantire la qualità del prodotto finito, infatti il procedimento di sintesi attraverso il quale lo stesso è stato ottenuto può renderlo più o meno "resistente" sia durante il processo produttivo che durante il periodo di validità del prodotto finito.

Diversi fattori possono influenzare la "resistenza" dei principi attivi, basti pensare alle differenze di stabilità che si possono verificare nel caso in cui la materia prima presenti una diversa forma cristallina o polimorfismo.

Più spesso le differenze non sono così evidenti e allora solo l'utilizzo della materia prima potrà dare il responso finale sulla sua idoneità.

Capita di frequente infatti che utilizzando principi attivi identici ottenuti da diverse origini e/o produttori, sebbene essi presentino, al momento del loro utilizzo, livelli di impurezze paragonabili sia come qualità che come quantità, si possano riscontrare sensibili differenze nei prodotti finiti dei quali entrano a far parte sebbene sia stato utilizzato il medesimo processo produttivo.

Può capitare che alla fine del processo produttivo il prodotto presenti già tracce di prodotti di degradazione ma, in altri casi, solo la stabilità in condizioni stressanti mette in evidenza queste differenze.

Non sempre per la produzione di farmaci *off patent* sono disponibili le stesse fonti di approvvigionamento che utilizzano i corrispondenti farmaci *branded*.

Di frequente le Aziende titolari dell'AIC del farmaco originale detengono anche contratti di fornitura in esclusiva con i produttori del principio attivo che vincolano questi ultimi ben oltre la scadenza del periodo di copertura brevettuale.

A questo punto diventa essenziale reperire un principio attivo che sia fornito da un produttore affidabile, in grado di garantire una produzione omogenea e di qualità costante oltre che la fornitura di idonee quantità nel tempo, ma anche testare il principio attivo controllandone la stabilità nel corso del processo produttivo e nel prodotto finito.

Sarebbe importante testare la materia prima ottenuta da diversi produttori per selezionare quella che desse maggiori garanzie di robustezza.

In ogni caso il monitorare accuratamente la variazione dei livelli di impurezze durante la convalida del processo produttivo può già dare una serie di informazioni in merito alla capacità del metodo produttivo di garantire con costanza la qualità del prodotto finito.

Una fase essenziale nella definizione della qualità del processo è quella dello studio della stabilità accelerata dei lotti di convalida.

Questi studi daranno responsi attendibili già entro pochi mesi consentendo di apportare correzioni al processo o indirizzando la scelta verso il fornitore di principio attivo più idoneo al processo stesso.

Sarebbe auspicabile che l'intero processo di verifica avesse luogo prima di iniziare l'iter registrativo in modo da poter registrare fin dall'inizio il produttore più idoneo.

A questo punto, selezionato il fornitore in base alle performance del suo prodotto, diventa essenziale qualificarlo per garantire che sia in possesso di un Sistema di Qualità in grado di assicurare una costanza delle caratteristiche del principio attivo, sia da un punto di vista chimico, e quindi con livelli di impurezze conformi a quanto riportato nelle farmacopee di riferimento o nella documentazione depositata presso le Autorità Regolatorie, ma anche da un punto di vista chimico fisico, caratteristiche queste ultime che non sempre sono riportate nelle documentazioni di registrazione ma che, come ho detto prima, possono significativamente influenzare la qualità del prodotto finito sia dal punto di vista della stabilità che della biodisponibilità del principio attivo.

Lo svantaggio di inserire successivamente un produttore alternativo di Principio Attivo consiste nel fatto che, oltre alla valutazione già menzionata che va eseguita a prescindere, quindi anche in presenza del CEP rilasciato dal EDQM, secondo quanto richiesto dalla "Linea guida per i requisiti dei dossier per la notifica di variazioni di tipo IA e IB" del luglio 2003, deve essere attivato un iter registrativo aggiuntivo, con incremento dei costi e allungamento dei tempi di attesa per l'immissione in commercio, entrambi fattori questi molto importanti per il successo di un farmaco generico.

Nel caso in cui il produttore non abbia ottenuto per il proprio prodotto il CEP, ma renda disponibile soltanto il DMF, la variazione necessaria non rientrerà più nel caso della succitata *Guideline*, ma sarà richiesta una Notifica di Tipo II che comporta costi molto più elevati e tempi di approvazione molto più lunghi.

Per quanto riguarda la capacità del processo di garantire la qualità del prodotto finito è opportuno sottolineare che il processo deve essere convalidato e continuamente monitorato perché qualsiasi deviazione potrebbe comportare rilevanti differenze nel prodotto finito.

La capacità di controllare efficacemente la qualità del prodotto finito è sicuramente un aspetto essenziale che il produttore di farmaco generico deve tenere in considerazione dedicando importanti investimenti a sistemi di controllo in grado di rilevare anche le minime tracce di

impurezze e prodotti di degradazione, non solo nel principio attivo ma soprattutto nel prodotto finito.

La possibilità di poter riconoscere qualsiasi traccia di impurezze consente infatti di monitorare la qualità del processo e quindi garantire quella del prodotto finito.

La capacità del produttore di avere un solido Sistema di Qualità Aziendale e la disponibilità di accurati metodi e strumenti di controllo sono la migliore garanzia della sua capacità di essere in grado di fornire prodotto finito di qualità elevata.

È infatti chiaro che la miglior evidenza di comparabilità, da un punto di vista chimico, tra un prodotto *branded* e il corrispondente farmaco generico è rappresentata da comparabili livelli d'impurezze di sintesi delle materie prime di partenza e di prodotti di degradazione nel prodotto finito sia al rilascio sia al termine del periodo di validità a lui assegnato.

In questa ottica il produttore dovrà impegnarsi per garantire questa evidenza per ogni lotto prodotto, infatti la qualità dimostrabile della produzione è il miglior biglietto da visita per il farmaco generico che incontra ancora tante resistenze nell'assumere il ruolo che dovrebbe occupare nel mercato farmaceutico italiano.

In conclusione si può affermare che alla qualità del prodotto finito concorrono in maniera determinante una ottima conoscenza dei componenti utilizzati, la valutazione dei fornitori/produttori di tali componenti, la convalida del processo, lo sviluppo e convalida di metodiche analitiche affidabili e accurati studi di stabilità

## QUALITÀ E DOCUMENTAZIONE

Giancarlo Scuderi

Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI), Milano

L'AFI, Associazione Farmaceutici dell'Industria, ha tra i suoi obiettivi istituzionali l'attenzione per tutti gli aspetti che concorrono nella qualità dei medicinali durante il loro intero ciclo di vita e pertanto può portare il contributo di esperienza e competenza dei propri soci che operano nell'industria farmaceutica.

Verranno esaminate e discusse alcune delle problematiche tecniche e regolatorie, che l'attività industriale è quotidianamente chiamata ad affrontare, e in particolare:

- l'aggiornamento dei dossier tecnico-analitici e le necessità di programmazione richieste dalla revisione della documentazione AIC, soprattutto se relativa a medicinali consolidati e di più vecchia registrazione;
- l'esame delle possibilità di introdurre semplificazioni nell'applicazione delle procedure di controllo di materie prime e processi, porta ad avanzare alcune proposte riguardanti sia le procedure aziendali di controllo, sia le modalità relative alle richieste di "variazione";
- utilizzo da parte dell'industria, delle monografie di Farmacopea e del CEP, sia nel processo di acquisizione delle materie prime sia nella garanzia di qualità richiesta ai fabbricanti.

La Documentazione è elemento fondamentale della Qualità del Farmaco; la "qualità" infatti, viene:

- progettata, sulla base dei documenti che riportano i dati di Ricerca e Sviluppo;
- valutata dall'Agenzia Regolatoria, sulla base del dossier registrativo che il fabbricante sottopone;
- fabbricata, seguendo metodi e istruzioni di produzione prestabiliti e convalidati ;
- controllata, con riferimento a documenti contenenti Specifiche e Metodi di Analisi;
- documentata, tramite i rapporti di fabbricazione, controllo e monitoraggio, che assicurano la tracciabilità di ogni evento coinvolto;
- riesaminata, tramite protocolli di verifica dell'idoneità di ogni operazione e rapporti della revisione dei dati ottenuti;
- protetta, mediante la documentazione di *changecontrol*.

Il ruolo della Documentazione e del suo aggiornamento nell'Assicurazione di Qualità, è chiaramente affermato dalle Buone Prassi di Fabbricazione: Direttiva 2003/94/CE su "Principi e linee direttrici delle Buone Prassi di Fabbricazione..." (GU 18/11/2004), che all'art. 9: Documentazione, riporta: "Il fabbricante istituisce e aggiorna un sistema di Documentazione basato su specifiche, formule di fabbricazione, istruzioni di lavorazione e imballaggio, procedure e registrazioni per ogni operazione produttiva eseguita. La Documentazione è chiara, veritiera, aggiornata... permette di ricostruire l'iter di fabbricazione e... lo sviluppo... in fase di sperimentazione" e all'art. 5: Conformità all'AIC: "Il fabbricante riesamina a intervalli regolari i propri metodi... alla luce del progresso tecnico e scientifico..."

La Guida alle Buone Prassi di Fabbricazione dei Medicinali nel Capitolo 4: Documentazione, riporta: Principio generale "Una buona documentazione costituisce una parte fondamentale del sistema di assicurazione della qualità..." 4.5: "I documenti dovranno essere regolarmente riesaminati e aggiornati".

La Direttiva Base per la Produzione dei Medicinali (2001/83), impone l'aggiornamento dei metodi di lavoro: "Dopo che un AIC è stata emessa, il titolare deve... tenere conto del progresso tecnico e scientifico e introdurre ogni cambiamento richiesto..."

I Dossier Registrativi sono la base tecnica e regolatoria per la produzione del farmaco. Ad essi le Autorità Regolatorie fanno riferimento nelle attività di ispezione e controllo e ad essi devono attenersi i produttori di medicinali. I Dossier Registrativi costituiscono quindi la documentazione che per prima riflette l'esigenza di adeguamento continuo all'evoluzione scientifica. Tale evoluzione coinvolge soprattutto processi e tecniche di analisi e controllo, in connessione anche al veloce aggiornamento degli apparecchi analitici e relativi metodi.

Gli adeguamenti richiesti da tale punto di vista, derivano da diverse situazioni come, ad esempio, quelle di seguito elencate.

- Specifiche e metodiche di Materie Prime, per adeguamento agli aggiornamenti delle Farmacopee. Sono ancora presenti Monografie di Sostanze, che non riflettono i modelli di controllo più avanzati o le Linee-Guida di Qualità più recenti; possono mancare specifiche delle impurezze, dei solventi residui, delle distribuzioni granulometriche.
- Gli stessi utilizzatori sentono a volte l'esigenza di adeguare a standard più elevati, specifiche e metodiche di controllo dei Principi Attivi: la globalizzazione delle sorgenti di queste sostanze, impone la massima cautela nel loro controllo di accettazione; API prodotti in aree lontanissime, rendono problematica la conoscenza della loro qualità reale, di cui non si può avere evidenza semplicemente sulla base dei controlli di Farmacopea o del CEP.
- I metodi di controllo delle stesse forme farmaceutiche, richiedono a volte adeguamento alle normative correnti: i dossier di registrazione elaborati dopo l'emissione delle Direttive dell'EMEA, presentano sezioni tecnico-analitiche adeguate agli standard di qualità vigenti.

I dossier di più vecchia origine o relativi a prodotti di "uso consolidato", possono invece avere diverse lacune, come ad esempio:

- non sono menzionate le sostanze correlate;
  - i metodi di dosaggio sono obsoleti;
  - non sono previsti test di dissoluzione o di uniformità di contenuto;
  - i limiti di specifica dei parametri riflettono criteri non più attuali.
- Un ulteriore aspetto che si aggiunge alle esigenze di aggiornamento dettate dal progresso scientifico: la necessità di sanare le discrepanze che nel tempo si creano fra quanto riportato nei dossier e l'operatività giornaliera.
- Lievi variazioni o piccoli cambiamenti, magari in dettagli privi d'influenza sulla qualità del risultato, è inevitabile che si generino nell'applicazione delle metodologie. Insensibilmente si creano così "derive" che disallineano (almeno formalmente) realtà e documentazione registrativa.

Anche le Autorità Regolatorie nazionali ed europee, appaiono preoccupate per il non soddisfacente livello di aggiornamento di alcuni dossier registrativi esistenti o delle stesse Monografie di farmacopea; all'inizio di quest'anno, un *Concept Paper* (EMEA/CVMP/072/04), sollevava il problema di dossier non ancora adeguati nei termini che abbiamo descritto; una più recente Linea-Guida EMEA (CPMP/QWP/1529/04), rileva inoltre l'esistenza di Monografie che non riflettono l'evoluzione tecnico-scientifica e pur essendo ancora utilizzate nei dossier o nel CEP, non seguono la Monografia Generale sulle sostanze farmaceutiche o il Capitolo relativo Controllo delle Impurezze.

Nel contempo non si può ignorare l'impatto che tante esigenze della documentazione regolatoria, spina-dorsale del sistema di fabbricazione e controllo, ha su chi produce il farmaco che,

nel rispetto dell'obbligo etico e normativo di assicurare la qualità dei prodotti, deve tenere conto dei limiti di tempo e risorse propri di ogni attività industriale, come di seguito elencato:

- risorse per mettere a punto e convalidare metodi più idonei o in grado di rilevare il reale livello di qualità;
- ulteriori risorse per adeguare ai nuovi metodi (propri o di Farmacopea) gli studi di stabilità e verificare con la loro applicazione la conformità delle produzioni correnti e passate;
- costi per apparecchiature di analisi più sofisticate;
- risorse per aggiornare la documentazione interna, ma anche quella regolatoria che ogni variazione genera;
- costi richiesti dalle pratiche di variazioni;
- timori che variazioni, pur migliorative, di metodiche analitiche, ricevano una valutazione negativa qualora la loro adozione implichi (anche per inevitabili motivi scientifici) ampliamento di limiti di specifica;
- timori che i sempre più stringenti standard qualitativi contenuti nelle Direttive europee, non tengano nella dovuta considerazione i tempi tecnici necessari per uniformarsi ad esse.

Tutte problematiche di cui tenere conto, ma che non devono condurre ad ignorare o a non affrontare le esigenze imposte dall'evoluzione degli standard di Qualità.

Difficoltà che non devono scoraggiare dal perseguire l'aggiornamento e il miglioramento dei metodi e degli strumenti di controllo dei farmaci.

Aggiornamento ed evoluzione, la cui chiave di successo può essere trovata nell'impegno e cooperazione fra tutti gli "attori" che contribuiscono alla qualità dei Medicinali.

La volontà di cooperare per adeguare processi e documenti all'evoluzione dei concetti e degli standard di qualità si traduce in opportunità:

- per i Produttori che dovranno stabilire idonee priorità fra le tante esigenze di aggiornamento, migliorare le modalità di elaborazione dei dossier, facendo attenzione a non introdurre informazioni o dettagli superflui, migliorare la loro capacità di interagire con le Autorità regolatorie;
- per le Autorità di Farmacopea che dovranno intensificare l'attività di aggiornamento delle Monografie, per fornire agli utilizzatori uno strumento più efficace e aggiornato per il controllo;
- per le Autorità Regolatorie che, compatibilmente con la legislazione, dovranno accettare un più frequente scambio di informazioni e consultazioni tecniche con chi opera nella produzione e controllo dei farmaci per costituire una banca-dati comune, che sia di supporto nell'applicazione delle normative, consigliare le soluzioni più corrette, spesso da studiare caso per caso e rendere più facile e fluido l'iter che conduce all'aggiornamento dei dossier.

Concludendo si conferma che:

- Industria e autorità hanno l'obiettivo comune della Qualità.
- L'auspicata creazione di sedi istituzionali, in cui poter discutere e dibattere aspetti e problemi tecnici coinvolti, può costituire la via più efficace per raggiungerlo. Il fatto stesso che oggi si tenga questo incontro e si dibatta questo tema fa ritenere che ci siano le premesse perché l'auspicio si concretizzi.



**Il punto di vista dei farmacisti**



## LA FARMACIA OSPEDALIERA: ASPETTI CRITICI NELLA GESTIONE DELLA QUALITÀ DEI MEDICAMENTI

Annamaria Nicchia

*Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO), Milano*

La qualità, l'efficacia, la sicurezza dei farmaci che vengono preparati in farmacia non dipendono soltanto dalla professionalità dell'operatore, dalla sua competenza scientifica, dalla continua interazione con il medico e con il paziente ma anche dall'accurata organizzazione della struttura in cui opera e dal controllo qualitativo che esegue in tutte le fasi della preparazione.

Come indicano le Norme di Buona Preparazione in farmacia (NBP) (cap. 6 par. 3 Farmacopea Ufficiale, FU) la scelta delle materie prime (principi attivi, eccipienti e solventi) da impiegare deve essere basata sulla "conoscenza della qualità", ovvero la conoscenza delle varie specifiche di qualità riportate nelle monografie della Farmacopea in vigore o in una delle Farmacopee degli Stati Membri della UE (in assenza si fa riferimento alle specifiche fornite dal produttore) e del periodo entro il quale il prodotto deve essere utilizzato.

La scelta della fonte di approvvigionamento delle materie prime deve essere effettuata considerando la qualificazione del fornitore che deve dare ogni garanzia per l'attestazione della qualità del prodotto venduto.

Per essere qualificato un fornitore, per ogni materia prima, deve attestare (NBP cap. 6.1):

- la provenienza e il nome del produttore (qualora il fornitore sia un rivenditore);
- il lotto di produzione;
- la data limite di utilizzazione e/o di rititolazione;
- l'indicazione dell'appartenenza allo stesso lotto di produzione di tutta la quantità di materia prima fornita;
- il certificato datato e sottoscritto dal responsabile della qualità del produttore, che riporti la rispondenza ai requisiti di farmacopea o alle specifiche di qualità del produttore, la data limite di utilizzazione e/o rititolazione, le condizioni di conservazione e di manipolazione;
- le eventuali impurezze presenti e la loro concentrazione.

Inoltre: "Prima dell'uso nella preparazione, le materie prime devono essere sottoposte a controlli allo scopo di accertarne la qualità e l'idoneità all'uso. Il controllo deve comprendere l'analisi qualitativa sia del principio attivo (purezza del composto) che delle sostanze correlate (impurezze) la cui concentrazione deve essere contenuta nei limiti di accettabilità menzionati dalle specifiche di qualità. Può essere accettata la certificazione dettagliata della ditta produttrice/distributrice, ma rimane comunque responsabilità del farmacista accertare l'identità, lo stato di conservazione, la data limite di utilizzazione per ogni materia prima impiegata." (NBP cap. 6 par. 3 FU)

Sarebbe opportuno che presso ogni Farmacia Ospedaliera, dotata di una struttura dedicata alle preparazioni galeniche, si allestisse un laboratorio di "Controllo di Qualità" che, usufruendo anche della collaborazione di laboratori di analisi qualificati esterni, validasse una procedura di controllo quali-quantitativo delle materie prime ordinate.

Allo stato i controlli in molte farmacie sono di tipo formale, ovvero consistono nella verifica della conformità delle schede tecniche e dei contenuti del certificato di analisi con quanto previsto in FU.

In altre si è allestito un vero e proprio laboratorio di "Controllo di Qualità" che supporta le attività galeniche. In questo tipo di farmacia si è quindi provveduto a stilare una procedura di

controllo quali-quantitativo delle materie prime utilizzate. Tale procedura viene eseguita su un campione di ogni lotto consegnato.

Nell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli di Napoli, in collaborazione con il Dipartimento di Chimica Farmaceutica della Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Napoli Federico II, in particolare con la dott.ssa Giuliana Bassi, laureata in Controllo di qualità indirizzo farmaceutico-ospedaliero, si è istituito da pochi mesi il laboratorio di "Controllo di Qualità" dedicato ai controlli delle attività che si svolgono all'interno del Settore di Galenica Clinica.

Sono state analizzate varie materie prime tra quelle utilizzate nelle preparazioni allestite più di frequente.

Particolarmente significativo è ciò che è risultato dalle analisi effettuate su campioni di vaselina bianca filane prodotta da tre diverse ditte.

Si è partiti da quanto previsto nella monografia FU, si sono eseguiti i controlli formali e quelli analitici specifici.

Dall'esame della etichetta si è notato che i tre campioni di vaselina bianca filante in esame riportavano diciture diverse ed esattamente:

- Campione 1:
  - vaselina pura FU
- Campione 2:
  - vaselina bianca filante
  - paraffina molle FU
- Campione 3:
  - vaselina bianca FU
  - paraffina molle

La diversa denominazione (vaselina, paraffina) presente in etichetta ha posto dubbi sul contenuto dei barattoli e quindi si è ritenuto di verificare, effettuando prove di solubilità e determinazione del punto di fusione, nonché di tre saggi previsti dalle monografie "Paraffina solida" e "Vaselina bianca" contenute nella FU X Ed.

Le prime due analisi svolte sui campioni, secondo la monografia "Paraffina solida", hanno mostrato una non conformità di tutti e tre i campioni; l'analisi mediante spettrofotometria del saggio "Idrocarburi policiclici aromatici", svolta nel laboratorio di Analisi Chimico-Farmaceutica, presso il Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica della Facoltà di Farmacia, ha validato la non conformità dei campioni.

I saggi scelti dalla monografia "Vaselina bianca", rispettivamente "Acidità o alcalinità", "Ceresina o sostanze resinose e catramose", hanno fornito come risultato la conformità di tutti e tre i campioni, circostanza che ha indotto a "sospettare" che la materia prima fosse effettivamente vaselina bianca.

Il saggio "Idrocarburi policiclici aromatici" è stato eseguito secondo quanto previsto nella monografia "*Paraffin, white soft*" della Eur.Ph., allegato 5.0, 4ª edizione, in quanto il saggio riportato in FU X Ed. è risultato di difficile esecuzione.

Sono stati esaminati gli spettri relativi ai tre campioni analizzati rispetto a quello relativo alla soluzione di riferimento.

Il confronto delle schede tecniche e dei certificati di analisi dei tre campioni, insieme all'esecuzione dei saggi previsti dalla FU, hanno prodotto una valutazione comparativa dei tre prodotti esaminati. Tutti i campioni esaminati sono risultati conformi ai saggi previsti per "vaselina bianca" anche se con diverso grado di purezza.

Altri esempi dell'utilità di disporre di un laboratorio che controlli la qualità delle materie prime o dei prodotti forniti si è evidenziata esaminando un flac di magnesio solfato 1 mEq/ml che presentava in etichetta un valore di osmolarità diverso da quello indicato dal produttore nel certificato di analisi allegato alla fornitura.

Lo stesso è accaduto esaminando una fornitura di glicole propilenico. L'esame organolettico ha evidenziato, in questo caso, un odore acre che ha fatto sospettare presenza di impurezze. L'esame spettrofotometrico lo ha confermato (probabilmente il prodotto è stato inquinato da alcol).

Tutto ciò dimostra l'importanza di eseguire controlli di qualità e la necessità di regolamentare i certificati di analisi che accompagnano le materie prime, uniformandoli, semplificandoli, rendendo obbligatoria l'indicazione di alcuni dati e facilitandone la lettura a tutti gli operatori.

Un altro aspetto critico nella gestione della qualità del farmaco riguarda l'utilizzo dei farmaci generici per i quali vi è ancora una limitata conoscenza che è alla base dello scarso utilizzo.

L'unica iniziativa messa in atto dalle Istituzioni per fare conoscere ai cittadini le novità generate dall'introduzione del farmaco generico in Italia è stata attuata nel 2001 dal Ministero della Salute.

La Società Italiana di Farmacia Ospedaliera è da anni impegnata sul tema dell'informazione sul farmaco e sulla necessità di una opportuna educazione all'uso, vista come prevenzione di estese patologie che sono tra le prime in ordine di incidenza di morbilità e mortalità.

Penso per esempio ai farmaci utilizzati nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari.

Ha condotto campagne per la corretta informazione a tutti i livelli non solo verso gli operatori sanitari ma anche verso i cittadini, iniziando dalle scuole, dagli ambienti di vita e di lavoro.

L'obiettivo è sempre stato quello di ricondurre le prescrizioni all'appropriatezza clinica e farmaceutica migliorando l'appropriatezza organizzativa. L'impegno è stato quello di diffondere informazioni e conoscenze indipendenti dai messaggi consumistici di cui, purtroppo, troppo spesso sono imbevute le informazioni dell'industria farmaceutica e di avere un reale sviluppo del mercato dei generici con crescita della concorrenza e diminuzione della spesa sanitaria.

La SIFO sta continuando a diffondere questo tipo di cultura formando sul territorio nazionale un numero elevato di farmacisti che si dedicheranno in modo specifico a tale attività e che organizzeranno nelle varie regioni italiane corsi di educazione sanitario sull'uso corretto e quindi appropriato dei farmaci, partecipando a quella "era della prevenzione" su cui punta attualmente il Ministero della Salute per ridurre la spesa sanitaria in Italia.

È necessario però chiarezza anche da parte delle istituzioni su tali farmaci.

In particolare non è possibile che due farmaci considerati equivalenti abbiano indicazioni d'uso diverse.

La SIFO è pronta a collaborare affinché i laboratori di "Controllo di Qualità" siano presenti in tutti quegli ospedali ove si eseguono numerose e importanti preparazioni galeniche e magistrali e a diffondere cultura sull'uso dei generici finalizzata a migliorare le prestazioni farmaceutiche erogate ai cittadini.

## QUALITÀ DELLE MATERIE PRIME: IMPLICAZIONI PER IL FARMACISTA PREPARATORE

Paola Minghetti

*Società Italiana Farmacisti Preparatori (SIFAP), Milano*

La preparazione dei medicinali in farmacia è un'attività attualmente molto limitata, quasi residuale, tuttavia è importante per poter sempre garantire al paziente il medicinale più adatto, e trova la sua piena giustificazione quando risponde ad una reale esigenza terapeutica.

La stessa USP nelle *Pharmaceutical Compounding/Nonsterile Preparations*<sup>1</sup> dichiara che la preparazione, oltre a essere parte integrante della pratica di farmacia, è essenziale per garantire l'assistenza farmaceutica. Infatti, permette di assicurare al paziente la possibilità di ottenere un medicinale che non è disponibile come prodotto di origine industriale, come i medicinali orfani, i dosaggi pediatrici o geriatrici, oppure le formulazioni e/o gli eccipienti differenti da quelli presenti nei prodotti industriali ecc.

Ogni medicinale deve però rispondere a precisi requisiti in termini di qualità, efficacia e sicurezza, nel rispetto dell'evoluzione scientifica e tecnologica e quindi secondo l'odierno stato dell'arte.

Il medico ha la responsabilità della scelta terapeutica effettuata, mentre il farmacista deve garantirne la qualità sulla base delle materie prime impiegate e della tecnica di preparazione, nel rispetto delle disposizioni contenute nella Farmacopea Ufficiale o emanate dalla pubblica Amministrazione.

In questa prospettiva la Commissione per la Revisione e la Pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana già nel 1991<sup>2</sup> ritenne necessario pubblicare le prime NBP che allora erano disponibili in pochi paesi. Ad oltre dieci anni di distanza è sembrato necessario modificarle tenendo conto dello sviluppo che si è avuto nella regolamentazione farmaceutica.

La XI edizione della FU<sup>3</sup> riporta quindi il capitolo delle NBP, ampiamente revisionato e aggiornato, al quale bisogna fare riferimento ogni qual volta si allestisce in farmacia un medicinale; infatti, a differenza di quanto previsto nella precedente versione, gli adempimenti sono stati resi obbligatori per qualunque tipo di medicinale preparato in farmacia, sia magistrale, sia multiplo o, come attualmente viene definito, officinale allestito in scala ridotta.

Sotto il profilo delle attenzioni tecniche e operative, queste sono più vincolanti per i medicinali obbligatoriamente sterili, mentre la farmacia che non esegue preparati sterili può discostarsi in parte dagli adempimenti delle NBP purché sia in grado di mantenere sotto controllo, dimostrandolo, l'intero processo. Il Ministero ha preferito non lasciare libertà interpretativa relativamente agli adempimenti da attuare o meno, emanando un decreto<sup>4</sup> vincolante per chi intende utilizzare questa esenzione.

Questo decreto riporta le "procedure semplificate" che devono essere osservate dalle farmacie aperte al pubblico e ospedaliere che non realizzano preparati sterili, antitumorali o radiofarmaci o preparati tossici che richiedono l'impiego di cappe biologiche di sicurezza.

---

<sup>1</sup> USP 28 ed., <795>

<sup>2</sup> Decreto Ministeriale del 17.4.1991

<sup>3</sup> Decreto Ministeriale del 2.5.2002 e Comunicato "Avviso relativo alla pubblicazione della XI edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, GU n. 148 del 26.6.2002

<sup>4</sup> Decreto Ministeriale 18.11.2003

A tutt'oggi, comunque, non vi è certezza sulla possibilità di scegliere, sulla base delle caratteristiche della propria farmacia, se utilizzare un sistema o l'altro, cioè l'applicazione integrale delle NBP, con le procedure accreditate dalla FOFI, ovvero il recente decreto con i suoi nuovi adempimenti "semplificati". Inoltre sul piano dei contenuti tecnici alcuni punti del decreto potrebbero sollevare problemi di conformità alla logica e allo spirito delle NBP, in particolare laddove questi prevedono che le procedure dovrebbero essere "elastiche" nella redazione per consentire adattamenti ad hoc da parte degli utilizzatori. Il testo del decreto, invece, vanifica questo aspetto usando sempre il verbo "dovere" all'indicativo, nulla lasciando alla libera iniziativa professionale, anzi imponendo al farmacista una serie di comportamenti che, seppure sono certi, possono risultare non ottimali per alcune farmacie.

La qualità del prodotto finito è frutto di una serie di comportamenti che riguardano la pulizia dei locali e delle attrezzature, l'insieme delle operazioni effettuate durante la preparazione, e il controllo delle stesse, e, prima di tutto, la qualità delle materie prime utilizzate.

Il certificato di analisi è il documento che attesta la qualità delle sostanze impiegate, ma nello stesso tempo la sua importanza è spesso misconosciuta dal farmacista per due motivi:

problematica leggibilità per la scarsa chiarezza dei dati riportati anche sotto il profilo dell'omogeneità; mancanza dei dati di riferimento se questi non sono presenti nella FU italiana.

L'omogeneità dei dati andrebbe sempre garantita riportando le specifiche nello stesso ordine con cui sono espresse nella Farmacopea di riferimento. In proposito, è bene ricordare che il farmacista è obbligato a detenere la FU, ma non la Ph.Eur. o la Farmacopea cui sono riferite le specifiche.

La monografia di riferimento potrebbe essere inutile se il certificato di analisi fosse corredato dall'elenco delle specifiche di riferimento. In questo caso il farmacista potrebbe controllare "visivamente" i dati riportati verificando anche la quantità delle impurezze.

Si propone quindi di studiare un modello unico per il certificato d'analisi che riporti tutte le specifiche di riferimento in modo da rendere il documento facilmente leggibile, oltre a far diventare superflua la detenzione della monografia di riferimento.

In passato l'ISS aveva proposto un modello di certificato di analisi che potrebbe costituire la base di partenza per studiare e mettere a punto un modello unico cui tutti i fornitori si dovrebbero adeguare.

Anche se queste NBP hanno creato molte perplessità è innegabile che la normativa dei medicinali allestiti in farmacia è stata resa più coerente con l'assetto regolatorio del farmaco e quindi l'attività di preparazione è diventata più rispondente alle esigenze di sicurezza, efficacia e qualità.

## CONCLUSIONI

Maurizio Cignitti

*Commissione Permanente per la Revisione e la Pubblicazione della Farmacopea Ufficiale, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Da alcune relazioni presentate è emerso in maniera chiara il concetto che la qualità di un medicinale si costruisce con il prodotto medicinale stesso e non si controlla nel prodotto; i riferimenti alla *Process Analytical Technology* e al *Qualità Risk Management*, solo alcune delle sfide per il prossimo futuro, ne costituiscono il supporto di base. La situazione reale è tuttavia ancora connessa con quella procedura “statica” che prevede il controllo della qualità del medicinale nel prodotto finito. In tale contesto il dibattito è stato sviluppato solo su alcuni punti caldi, sottolineati in diverse relazioni, quali:

- il ruolo del CEP;
- la necessità che, per i prodotti medicinali già in commercio, la parte qualità del dossier di registrazione venga aggiornata secondo quanto previsto dall’art. 23 della Direttiva 2001/83/EC;
- l’applicazione del nuovo capitolo “Uniformità delle unità di dosaggio” che entrerà in vigore in un prossimo futuro

In relazione al CEP è stato ribadito che esso certifica solamente che applicando le pertinenti monografie di farmacopea europea (ed eventualmente quanto riportato in un allegato al certificato stesso) è possibile verificare se la qualità della sostanza in questione è adeguata all’uso proposto; esso, pertanto, come tale non costituisce una “garanzia” sulla qualità della sostanza. In altre parole il certificato assicura che tutte le possibili impurezze e contaminanti derivanti dal processo di sintesi utilizzato per la produzione della sostanza in questione possono essere controllati con quanto richiesto dalle monografie di farmacopea.

La richiesta del certificato è accompagnata dalla dichiarazione che la fabbricazione (produzione, controlli, conservazioni, ecc) della sostanza in questione avviene in accordo con le GMP e dalla disponibilità, da parte del fabbricante, di aderire ad eventuali ispezioni secondo quanto programmato dall’EDQM.

Per quanto riguarda l’aggiornamento della parte qualità del dossier di registrazione di prodotti già in commercio è stato preso atto che il QWP dell’EMA ha intrapreso un aggiornamento delle pertinenti linee guida al fine di meglio definire come (informazioni, documentazione che i detentori dell’autorizzazione in commercio dovranno fornire) e quando (richiesta di: rinnovo della autorizzazione, variazioni, introduzione di una nuova forma di dosaggio, ecc.) tale aggiornamento dovrà essere fatto. Le modalità che verranno suggerite terranno probabilmente conto sia dell’adeguamento degli standards di qualità al progresso tecnico/scientifico che della opportunità di evitare lavori non necessari all’industria e alle autorità regolatorie.

L’aggiornamento al progresso tecnico/scientifico si applica anche alle monografie di farmacopea il cui processo di revisione, riguardante anche il controllo delle impurezze, vedrà impegnate, oltre che l’EDQM del Consiglio d’ Europa anche le autorità di registrazione. Dalla discussione è emerso che tutte le parti interessate sono disponibili ad un approccio collaborativo da adottare caso per caso.

Anche per quanto riguarda il nuovo Capitolo generale “Uniformità delle unità di dosaggio” si è riconosciuta l’opportunità di una attenta valutazione dei problemi connessi con la sua applicazione ai prodotti medicinali già in commercio.

Infatti i nuovi requisiti:

- determinazione della uniformità di contenuto rispetto a quanto dichiarato in etichetta e non rispetto al valore medio trovato nel prodotto;
- estensione del limite 2mg/2% al valore 25mg/25% al di sopra del quale il saggio “uniformità di contenuto” è sostituibile con il saggio “uniformità di massa”

impongono ai fabbricanti un non indifferente lavoro di verifica.

L'ipotesi di concedere, caso per caso, appropriati periodi di transizione per l'applicazione di tale saggio è in discussione nello stesso QWP dell'EMA.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.  
Le richieste possono essere inviate a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it).*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl  
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

*Roma, dicembre 2005 (n. 4) 14° Suppl.*