

21 Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali

Il seguente capitolo è pubblicato per informazione

21.1	Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità .	183	21.1.7	Fabbricazione assegnata a terzi	193
21.1.A	Introduzione	185	21.1.8	Contestazioni e ritiro di prodotti.	194
21.1.B	Definizioni	185	21.1.9	Autoispezione	194
21.1.1	Sistema di garanzia della qualità.	186	21.1.10	Modello di piano d'igiene per fabbricazione non sterile (Appendice 1 alle Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità)	195
21.1.2	Personale	187	21.1.11	Modelli di Rendiconto di lavorazione e di rendiconto di confezionamento (Appendice 2 alle Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità)	197
21.1.3	Locali e attrezzatura	188			
21.1.4	Documentazione	189			
21.1.5	Produzione.	191			
21.1.6	Controllo di qualità	192			

12/21.01.00

21.1 Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità

Abbreviazioni

DEQM	Direzione Europea della Qualità del medicamento
GMP	Good Manufacturing Practice
LATer	Legge federale sui medicinali e i dispositivi medici (Legge sugli agenti terapeutici), RS 812.21
OAM	Ordinanza sulle autorizzazioni nel settore dei medicinali (Ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali), RS 812.212.1
OFarm	Ordinanza sulla farmacopea, RS 812.211
OM	Ordinanza sui medicinali, RS 812.212.21
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme
UE	Unione Europea

Contesto ed elaborazione delle norme

Per la fabbricazione di medicinali soggetti all'obbligo d'omologazione valgono le Norme della Buona prassi di fabbricazione (GMP) a orientamento industriale menzionate nell'Ordinanza sulle autorizzazioni nel settore dei medicinali (OAM; SR 812.212.1) della Pharmaceutical Inspection Convention e del Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) o dell'Unione Europea (UE).

Per la fabbricazione dei medicinali non soggetti all'obbligo d'omologazione e che sono riassunti nell'espressione generale di medicinali a formula secondo l'art. 9 cpv. 2 lett. a LATer, art. 9 cpv. 2 lett. b LATer, l'art. 9 cpv. 2 lett. c LATer e l'art. 9 cpv. 2 lett. c^{bis} LATer (ved. 20.1.B. Definizioni), non esistevano al momento dell'elaborazione delle «Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità» della Ph. Helv. norme di GMP riconosciute.

Con le presenti norme è stata colmata questa lacuna e si mette a disposizione delle autorità di esecuzione un'opera di riferimento vincolante.

Mentre i requisiti riguardanti i medicinali soggetti all'obbligo d'omologazione sono stabiliti nell'OAM, i requisiti per la fabbricazione di medicinali a formula non soggetti a omologazione vengono descritti nella Ph. Helv. La Farmacopea è, ai sensi dell'art. 8 LATer, applicabile in generale, cioè sia ai medicinali soggetti all'obbligo d'omologazione che ai medicinali a formula che non vi sono soggetti e secondo l'art. 1 cpv. 2 dell'Ordinanza sulla farmacopea (OFarm) essa contiene anche prescrizioni sulla fabbricazione dei medicinali. In aggiunta alle norme della Buona prassi di fabbricazione si devono osservare anche le relative norme che risiedono al di fuori del diritto sugli agenti terapeutici, come per esempio prescrizioni per l'esercizio della professione o per la protezione dei lavoratori.

Nell'elaborazione delle presenti norme si è prestata particolare attenzione all'adeguatezza delle esigenze della GMP per i maggiori interessati, cioè i farmacisti d'officina, i farmacisti ospedalieri e i droghieri, pur tenendo debitamente conto della protezione della salute della popolazione.

In linea di principio, a tal fine si è partiti da uno standard qualitativo uniforme per i medicinali fabbricati su scala industriale e per quelli fabbricati in piccole quantità. Tenuto presente che la fabbricazione è eseguita principalmente direttamente dal responsabile tecnico o per lo meno sotto il suo controllo, l'azienda che fabbrica è stata responsabilizzata al massimo grado.

Le presenti «Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità» sono strutturate come la guida per la GMP dei PIC/S, rispettivamente dell'UE. Permettono così di effettuare facilmente dei confronti incrociati.

In conformità alle linee guida delle GMP dei PIC/S, rispettivamente dell'UE, le Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità si articolano nei 9 capitoli principali seguenti:

20.1.1 Sistema di garanzia della qualità

20.1.2 Personale

20.1.3 Locali e attrezzatura

20.1.4 Documentazione

20.1.5 Produzione

20.1.6 Controllo di qualità

20.1.7 Fabbricazione assegnata a terzi

20.1.8 Contestazioni e ritiro di prodotti

20.1.9 Autoispezione.

Ciascuno dei capitoli da 20.1.1 a 20.1.9 contiene sempre all'inizio delle considerazioni di principio che rispecchiano la filosofia della Buona prassi di fabbricazione che ne costituisce la base. Poi, in sottocapitoli, sono indicati i requisiti concreti che deve soddisfare un'azienda per la fabbricazione di medicinali a formula. I capitoli sono più o meno estesi a seconda della loro importanza per questo tipo di fabbricazione.

Determinante è il fatto che le norme valgono per due tipi di fabbricazione, cioè per la fabbricazione ad hoc («Rezeptur») e per la fabbricazione di medicinali da tenere in stock («Defektur»). Le norme sono quindi correlate al tipo di fabbricazione (ad hoc o di medicinali da tenere in stock) e non al luogo in cui essa avviene. Ciononostante, la fabbricazione ad hoc di medicinali secondo l'art. 9 cpv. 2 lett. a LATer si svolgerà principalmente in una farmacia pubblica od ospedaliera, mentre la fabbricazione di medicinali da tenere in stock avrà luogo prevalentemente in farmacia (pubblica od ospedaliera) e in drogheria. In linea di principio, però, la fabbricazione può avvenire anche in altre aziende che sono autorizzate alla fabbricazione di medicinali a formula.

Nella fabbricazione ad hoc le esigenze possono essere ridotte soprattutto nell'ambito della documentazione, specialmente per quanto riguarda le specifiche, le prescrizioni di lavorazione e di confezionamento ed i rendiconti di lavorazione, di confezionamento e d'esame (vedi quanto esposto in merito nel capitolo 21.1.4 di queste spiegazioni).

Per sottolineare che le presenti norme rappresentano delle esigenze di carattere vincolante si è scelta la forma imperativa, a differenza delle linee guida dei PIC/S e dell'UE che usano una forma meno rigorosa.

21.1 Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità

A titolo di confronto: nella guida per la GMP dei PIC/S, rispettivamente dell'UE la forma imperativa è usata per i principi dei singoli capitoli. Per le successive raccomandazioni più dettagliate è stata scelta una forma meno rigorosa per mostrare che eventualmente queste raccomandazioni non sono applicabili al caso concreto o possono essere sostituite da altri metodi, purché questi ultimi abbiano almeno lo stesso livello qualitativo del metodo raccomandato. A questo proposito bisogna però tener presente che le raccomandazioni della guida per la GMP dei PIC/S, rispettivamente dell'UE sono più dettagliate delle «Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità» della Ph. Helv.

Le presenti spiegazioni servono da orientamento e sono state pensate come un aiuto agli utenti.

Una prima versione delle «Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità», pubblicata nel settembre del 2002, era stata elaborata da un «Gruppo di lavoro GMP» della Commissione federale della Farmacopea diretto dal dr. V. Eckert, presidente di tale Commissione fino al 31.12.2000. Il gruppo di lavoro era costituito da: dr. V. Eckert (presidenza), signora A.-S. Fontannaz, dr. T. Gosdschan, dr. A. Kropf, signor Chr. Meier, dr. Chr. Repond, signora dr. R. Sievers-Frey, signora S. Weber Brunner, dr. E. Schläfli (segretario scientifico, verbale).

Dopo un periodo di prova di due anni, in base alle esperienze raccolte, le norme sono state rielaborate e il 21 aprile 2005 approvate dalla Commissione svizzera della Farmacopea per essere incluse nella Ph. Helv. La promulgazione è stata effettuata il 1° luglio 2005 nel supplemento 9.4 della Ph. Helv. Il gruppo di lavoro era costituito da: dr. U. Salzmännli (presidenza), dr. St. Deuster, signor J. Frutig, dr. T. Gosdschan, dr. A. Kropf, signor Chr. Meier, dr. J.-B. Montandon, dr. Chr. Repond, signor M. Sonderegger, dr. S. Steiner e dr. E. Schläfli (segretariato scientifico, verbale).

Con la promulgazione della decima edizione della Ph. Helv. il 1° luglio 2006 i requisiti fondamentali delle «Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità» sono stati completati con un allegato comprendente le Norme specifiche di fabbricazione per citostatici in piccole quantità e le corrispondenti spiegazioni (capitoli 20.2. e 21.2).

Il 1° aprile 2008 i PIC/S hanno pubblicato per la prima volta, con la «Guide to good practices for the preparation of medical products in healthcare establishments» (documento PIC/S PE 010), le prime raccomandazioni internazionali per la fabbricazione di medicinali in piccole quantità. Nell'elaborazione di queste raccomandazioni sono confluiti in misura determinante i contenuti delle norme della Ph. Helv.

Il 19 gennaio 2011 il Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa, nella «Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients», ha raccomandato agli Stati membri di rilasciare delle basi legali secondo le quali i medicinali in questione devono essere fabbricati secondo le Good Preparation Practices dei PIC/S (PIC/S Guide PE 010) oppure secondo norme nazionali paragonabili.

Su suggerimento della Commissione svizzera della Farmacopea ed in base alla relativa risoluzione, Swissmedic ha fatto ricorso al gruppo di lavoro «GMP in piccole quantità» incaricandolo di procedere ad un adeguamento delle regole esistenti con quelle dei PIC/S.

Di questo gruppo facevano parte: dr. T. Gosdschan (presidenza), Sig. M. Breitenmoser, dr. St. Deuster, dr. A. Kropf, dr. Th. Meister, dr. J.-B. Montandon, dr. M.-P. Müller, dr. Chr. Repond, dr. F. Sadehghipour, dr. S. Steiner und Sig. A. Ullius così come il dr. E. Schläfli e la Sig.a P. Scognamiglio (segretariato scientifico, verbale).

Durante l'elaborazione i requisiti minimi fino a qui descritti dalla Ph. Helv. sono stati prevalentemente mantenuti ma – dove necessario od opportuno – sono stati completati con degli elementi dal PIC/S Guide PE 10. Contemporaneamente si sono inserite anche le esperienze derivanti dall'uso pratico delle norme della Ph. Helv. promulgate nel 2005.

Nel quadro della revisione, nel testo delle norme sono stati inseriti elementi sulla gestione dei rischi, come per esempio la definizione del termine valutazione dei rischi (capitolo 20.1.B), la descrizione dei principi della valutazione dei rischi (capitolo 20.1.1.5) così come delle spiegazioni dettagliate sull'esecuzione pratica di un'analisi dei rischi (capitolo 21.1.1). Inoltre la dimostrazione di idoneità è stata collegata all'analisi dei rischi secondo l'allegato 1b dell'OAM, che pure risultava dalla citata risoluzione del Consiglio d'Europa (capitolo 20.1.5.4).

In diversi capitoli il contenuto delle norme è stato reso più chiaro o precisato, come per esempio per la disposizione dei locali e per l'attrezzatura (capitolo 20.1.3.2 e 20.1.3.7), per il controllo delle condizioni ambientali (capitolo 20.1.3.2 e 20.1.4.9), per evitare il rischio di contaminazioni (capitolo 20.1.3.3), per l'utilizzo di medicinali pronti all'uso come materie prime (capitolo 20.1.6.4), per la fabbricazione assegnata a terzi (capitolo 20.1.7) e sulla gestione di problemi di qualità (capitolo 20.1.8.2).

21.1.A Introduzione

21.1.A.1 Scopo

Con il presente testo sono state elaborate delle norme di Buona prassi di fabbricazione adeguate e proporzionate nell'ambito della fabbricazione in piccole quantità che assicurano la necessaria qualità dei medicinali, garantendo così la protezione della salute della popolazione.

Le norme comprendono esigenze differenziate basate sul rischio per la fabbricazione ad hoc e per la fabbricazione di medicinali a formula da tenere in stock.

21.1.A.2 Campo d'applicazione

Le «Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità» valgono esclusivamente per medicinali fabbricati secondo l'art. 9 cpv. 2 lett. a, l'art. 9 cpv. 2 lett. b, l'art. 9 cpv. 2 lett. c e l'art. 9 cpv. 2 lett. c^{bis} LATer non soggetti all'obbligo d'omologazione da parte di Swissmedic, l'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici e che dal profilo del diritto dei medicinali vengono riassunti nell'espressione generale di medicinali a formula. Esse valgono anche per i medicinali in questione fabbricati su incarico ai sensi dell'art. 9 cpv. 2^{bis} LATer.

La fabbricazione di questi medicinali può essere effettuata in farmacie ospedaliere, farmacie pubbliche, drogherie o altre aziende a ciò autorizzate.

È necessario distinguere fra la fabbricazione e la preparazione alla somministrazione, compresa la preparazione alla somministrazione di medicinali omologati, denominata «ricostituzione». La preparazione alla somministrazione non rientra nel campo d'applicazione delle norme della Buona prassi di fabbricazione di medicinali in piccole quantità. Questo vale anche se, in un'informazione professionale, si richiede il rispetto di condizioni asettiche per la preparazione alla somministrazione e se le misure descritte nell'allegato sui medicinali sterili sono idonee a garantire tali condizioni asettiche.

Ad ogni modo, nel senso dell'art. 3 LATer, anche nella preparazione alla somministrazione devono essere adottate tutte le misure necessarie affinché la salute di esseri umani e animali non sia messa in pericolo. Per la ricostituzione di medicinali a somministrazione parenterale sono disponibili raccomandazioni internazionali nella risoluzione del Consiglio d'Europa CM/Res(2016)2 (disponibili all'indirizzo <https://www.edmq.eu/>).

21.1.B Definizioni

La definizione di **fabbricazione** si attiene a quella della LATer, secondo la quale *fabbricare* comprende l'insieme degli stadi della produzione di un agente terapeutico. Il risultato finale di una fabbricazione è costituito dal medicamento in una forma pronta per la dispensazione.

~~Si deve distinguere dalla precedente la definizione di **ricostituzione**, da eseguirsi secondo l'informazione professionale per l'uso del medicamento nel paziente. In questo contesto ogni attività (per esempio immagazzinamento, manipolazione, confezionamento) avviene in base a istruzioni concrete date nell'informazione professionale, che è stata controllata e approvata da Swissmedic. Attività che superano questo ambito sono da considerare come fabbricazione. La ricostituzione non soggiace al campo d'applicazione delle presenti norme, però ai sensi dell'art. 3 LATer anche in essa si devono prendere tutte le misure necessarie affinché la salute delle persone e degli animali non sia messa in pericolo.~~

La **fabbricazione ad hoc** («Rezeptur») è caratterizzata da due elementi: è causata da un'istruzione terapeutica per un singolo paziente e il medicamento fabbricato viene dispensato direttamente, cioè subito dopo la fabbricazione e senza ulteriore immagazzinamento. Possibili istruzioni terapeutiche sono una ricetta medica, un consiglio di un terapeuta riconosciuto o un consiglio del punto di dispensazione stesso risultante da un colloquio. In questo contesto ci si deve attenere alle disposizioni legali in materia di obbligo di autorizzazione e di autorizzazione alla dispensazione, come pure a ulteriori legislazioni cantonali.

La **fabbricazione di medicinali da tenere in stock** («Defektur»), contrariamente alla fabbricazione ad hoc, è caratterizzata da un uso più frequente dei medicinali in questione e da una corrispondente standardizzazione. Un medicamento fabbricato per essere tenuto in stock è lavorato e immagazzinato in anticipo, senza che in quel momento debba essere conosciuto il futuro paziente o l'animale cui il medicamento è destinato. Se del caso, oltre all'etichettatura specifica per il paziente, anche il travaso avverrà solo immediatamente prima della dispensazione.

La fabbricazione di medicinali da tenere in stock si situa quindi tra la fabbricazione ad hoc e la fabbricazione industriale in serie su larga scala. Dato che un medicamento fabbricato per essere tenuto in stock viene immagazzinato per un certo tempo ed è destinato a diversi pazienti o animali, è soggetto ad esigenze di garanzia della qualità maggiori rispetto ai medicinali fabbricati ad hoc.

Se un medicamento dopo la fabbricazione e il rilascio si presenta in una forma non somministrabile, è necessario seguire dei passaggi per la **preparazione alla somministrazione**. Questi passaggi seguono la fase di fabbricazione e vanno quindi distinti dalla fabbricazione stessa. Per i medicinali omologati, i passaggi necessari avvengono secondo l'informazione professionale o l'informazione destinata alle/ai pazienti, e vengono definiti come **ricostituzione**. Dato che il termine ricostituzione è applicabile a livello internazionale solo ai medicinali omologati, si distingue fra preparazione alla somministrazione (termine generale) e ricostituzione (termine per indicare la preparazione alla somministrazione di medicinali omologati). La preparazione alla somministrazione può includere sia attività semplici come sciogliere, disperdere o diluire una sostanza, sia attività complesse come la preparazione asettica di un medicamento sterile o la marcatura di un radiofarmaceutico.

Nelle presenti norme si usa il termine **lavorazione**, finora non utilizzato nella guida per la GMP dei PIC/S, rispettivamente dell'UE. È stato introdotto qui per permettere una descrizione separata più semplice dei requisiti in materia di documentazione per la parte galenica della produzione e per il confezionamento.

La definizione dell'espressione **valutazione dei rischi** si basa sulla definizione della ICH Guideline Q9 (Quality Risk Management), rispettivamente delle linee guida GMP dei PIC/S, rispettivamente della UE. Ulteriori precisazioni sono indicate nelle spiegazioni relative al capitolo sistema di garanzia della qualità.

21.1.1 Sistema di garanzia della qualità



Il sistema di garanzia della qualità comprende misure conformi alle norme della Buona prassi di fabbricazione che garantiscono la qualità richiesta di un medicamento fabbricato in piccole quantità. Specialmente in caso di piccole aziende e di operazioni semplici può senz'altro essere agile e pragmatico. Elementi essenziali sono la definizione chiara delle operazioni e la documentazione dell'esecuzione. Comporta specialmente l'esistenza di:

- descrizioni delle mansioni o delle funzioni (compresa la definizione delle responsabilità)
- prescrizioni riguardanti aspetti di carattere generale (per esempio igiene; istruzione; uso, pulizia e manutenzione di apparecchi; controlli al ricevimento delle merci; valutazione e liberazione di medicinali fabbricati)
- prescrizioni specifiche per preparati e/o gruppi di preparati relative alla fabbricazione e all'esame (specialmente nella fabbricazione ad hoc può trattarsi anche di esami molto semplici, non distruttivi quali pesate o controlli visivi)
- documenti probatori (per esempio documentazione per l'istruzione, fogli di rendiconto).

Le prescrizioni e i documenti probatori in questione vanno redatti in modo chiaro e conforme alla pratica, conservati con ordine, chiarezza e facilità di reperimento. Dovrebbe pure essere sempre evidente quali prescrizioni valgono attualmente e quali sono state abrogate. Tutti gli interessati devono essere istruiti sulle direttive in vigore.

21.1 Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità

Le prescrizioni servono, non da ultimo, affinché nell'esecuzione di attività di fabbricazione nulla sia dimenticato. La documentazione di attività svolte permette non solo la loro esecuzione sicura ma anche una successiva valutazione di eventuali problemi che possono manifestarsi con un medicamento fabbricato. Se si verificano dei problemi essa serve al fabbricante anche come prova a discarico che sono stati osservati i doveri di diligenza nell'ambito della fabbricazione.

La base del funzionamento di un sistema di garanzia della qualità è costituita dal fatto che tutti gli addetti comprendano che le misure per garantire la qualità non sono un'angheria amministrativa ma servono ad assicurare la qualità dei medicinali a beneficio della sicurezza dei pazienti.

Il funzionamento di un sistema di garanzia della qualità dev'essere verificato internamente e regolarmente tramite autoispezioni.

Il controllo di qualità costituisce una parte della Buona prassi di fabbricazione. Col controllo di qualità l'azienda di fabbricazione garantisce che gli esami previsti sono stati effettuati, le materie prime, il materiale di confezionamento, i prodotti intermedi e quelli finiti sono ineccepibili dal profilo qualitativo e sono stati liberati conformemente alle esigenze.

Valutazione dei rischi

L'obiettivo più fondamentale della garanzia della qualità consiste nel garantire in modo attendibile la qualità richiesta dei prodotti. Conseguentemente ci si deve assicurare che potenziali pericoli siano identificati ed il rischio derivante da quest'ultimi venga valutato in specifica correlazione al prodotto. Sulla base dell'avvenuta valutazione dei rischi si deve decidere se attuare dei provvedimenti atti a ridurre il rischio in modo sufficiente affinché il rischio residuo possa venir accettato. Se del caso si alleggeriranno dei provvedimenti comunicativi (per esempio dispensazione di un'informazione destinata ai pazienti che accenni ad un effetto collaterale, o applicazione di una dicitura che indichi che un'emulsione che durante il deposito si separa in due fasi debba essere agitata prima dell'uso).

La conoscenza dei pericoli potenziali per la qualità dei prodotti, la valutazione dei rischi che, per uno specifico prodotto, derivano da un potenziale pericolo e la definizione di provvedimenti atti a ridurre il rischio presuppongono delle conoscenze specifiche e fondate e devono quindi essere messe in atto da una persona che disponga delle necessarie conoscenze tecniche ed esperienze.

L'ampiezza della valutazione dei rischi può essere diversa e può spaziare da una valutazione ad hoc, non documentata di una situazione fino ad una rilevazione sistematica, per esempio una rilevazione eseguita per una determinata forma di somministrazione che serva per la definizione di un concetto di qualifica e di convalida.

Il principio della valutazione del rischio può essere usato universalmente (nel settore dei medicinali per esempio anche per la valutazione dei rischi per il personale che maneggia sostanze pericolose per la salute). Le presenti spiegazioni si limitano alla considerazione dei pericoli potenziali che potrebbero verificarsi per la qualità di un medicamento durante la sua fabbricazione e dai quali potrebbero risultare dei potenziali pericoli per i pazienti trattati con il medicamento in questione.

Il rischio derivante dai potenziali pericoli per uno specifico prodotto viene rilevato partendo dai tre seguenti fattori:

- La probabilità che si verifichi un possibile evento dannoso
Domanda: con che frequenza potrebbe verificarsi un evento dannoso?

- Le conseguenze di un possibile evento dannoso (rischio per la salute)

Domanda: quanto gravi sarebbero le conseguenze, p.es. sulla salute di un paziente, se si verificasse l'evento dannoso?

- La probabilità di scoprire possibili eventi dannosi

Domanda: si potrebbe individuare l'evento dannoso prima che si manifestino le possibili conseguenze?

Esempi di rischi da identificare:

- Errori di pesata (rischio di dosaggi errati)
- Scambio di materie prime (rischio di effetti imprevisti ed indesiderabili, risp. effetti collaterali)
- Concentrazioni basse di una materia prima non disciolta (rischio di dosaggio errato a causa di inomogeneità)
- Alta vulnerabilità alla crescita di germi (rischio di crescita di germi)
- Immagazzinamento od utilizzazione per periodi prolungati (rischio di decomposizione chimica o crescita di germi)
- Tipologia delle infrastrutture/locali nei quali il prodotto viene fabbricato (rischio di contaminazione in caso di ambiente di lavoro non controllato)
- Tecnica di lavoro carente (rischio di confusioni o contaminazioni)
- Volumi di produzione (rischio di danneggiare la salute di un numero elevato di pazienti tramite l'utilizzo su larga scala)
- Tipologia del prodotto fabbricato e via di somministrazione, per esempio preparati sterili per uso endovenoso (rischio di effetti sistemici da contaminazioni microbiologiche)
- Mancanza di meccanismi di controllo, per esempio mancanza di sorveglianza, di controlli in-process e finali (rischio di non identificare errori o carenze)

Ulteriori informazioni sull'esecuzione di valutazioni dei rischi si possono trovare nelle linee guida ICH Q9 (Quality Risk Management), rispettivamente nella parte III delle linee guida dei GMP (Documento PIC/S PE009).

Il principio della valutazione del rischio viene iscritto nel capitolo «Sistema di garanzia della qualità» delle presenti norme. Le valutazioni dei rischi acquisiscono importanza pratica per esempio durante l'uso, rispettivamente durante la disposizione e l'allestimento di locali destinati alla fabbricazione di prodotti che potrebbero rappresentare un rischio per la salute (vedi capitolo 20.1.3.3), nella definizione dell'estensione della dimostrazione di idoneità per installazioni, locali, elementi dell'attrezzatura o procedimenti (vedi capitolo 20.1.5.4 Dimostrazione di idoneità), per la rilavorazione o il riciclaggio di prodotti non conformi alle specifiche (vedi capitolo 20.1.5.9) oppure per la definizione dell'estensione del controllo analitico (vedi capitolo 20.1.6.2).

Le Prescrizioni generali della Ph. Eur. e della Ph. Helv. si applicano a tutte le monografie e agli altri testi

12/21.01.02

21.1.2 Personale

Un personale qualificato sviluppa il sistema di garanzia della qualità e lo mantiene efficiente. Le premesse più importanti per quanto riguarda il personale sono la qualifica professionale, l'esperienza professionale, la familiarità con i processi da eseguire e col sistema di garanzia della qualità e la formazione continua.

Il personale qualificato è diretto dal responsabile tecnico, come viene sempre chiamato nelle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità. In un'azienda autorizzata alla fabbricazione ad hoc e a quella di medicinali da tenere in stock, il responsabile tecnico ha la responsabilità globale della «Buona prassi di fabbricazione». Il responsabile tecnico ha la possibilità di delegare delle attività a persone debitamente qualificate. Le responsabilità devono essere stabilite per iscritto in mansionari.

Per la liberazione di un medicamento a formula ci si deve attenere ai requisiti ed alle competenze di dispensazione cantonali. La responsabilità della liberazione può quindi essere assunta generalmente solo dal responsabile tecnico oppure da una persona da lui incaricata, in possesso dell'autorizzazione all'esercizio della professione valida nel rispettivo cantone.

In caso di delega delle attività di fabbricazione il controllo della corretta esecuzione della fabbricazione deve poter essere garantito tramite provvedimenti adeguati (per esempio controlli delle pesate, documentazione della fabbricazione) al momento della liberazione finale di un medicamento.

È molto importante che il personale si familiarizzi con l'igiene e ne comprenda la fondamentale importanza in tutta la garanzia della qualità. L'istruzione e la formazione continua in questo ambito sono degli elementi importantissimi della garanzia della qualità. Si deve prestare particolare attenzione alle condizioni igieniche specifiche dell'azienda. Contrariamente alla guida per la GMP dei PIC/S, rispettivamente dell'UE, il personale di nuova assunzione non viene sottoposto a una visita medica d'entrata perché tale esigenza è considerata inadeguata in pratica per la fabbricazione di medicinali ad hoc e da tenere in stock. Fa parte dell'autore sponsabilità di ogni persona qualificata prendere provvedimenti di protezione sufficienti ad evitare la contaminazione del medicamento durante la fabbricazione (esempio: farmacista con sintomi di influenza che deve preparare una ricetta per rispondere a una richiesta urgente).

Igiene del personale

I processi di fabbricazione devono essere strutturati in modo che il medicamento fabbricato soddisfi i requisiti della Ph. Eur per la qualità microbiologica dei prodotti farmaceutici. In questo contesto si devono osservare in modo particolare i capitoli generali «2.6.1 Sterilità», «5.1.4 Qualità microbiologica delle preparazioni farmaceutiche e delle sostanze per uso farmaceutico non sterili», «5.1.8 Qualità microbiologica dei medicinali a base di piante per somministrazione orale».

Il rischio di contaminazione tramite il personale addetto alla fabbricazione deve essere minimizzato tramite opportune prescrizioni di igiene. Le misure da prendere per la fabbricazione di medicinali sterili sono più rigorose di quelle per la fabbricazione di medicinali non sterili.

Passando dall'area di fabbricazione ad altre aree e viceversa bisogna se possibile cambiare l'abbigliamento da lavoro.

Un modello di piano per l'igiene del personale è allegato alle presenti spiegazioni sotto forma di tabella come Appendice 1 (vedi capitolo 21.1.10).

Nei locali di fabbricazione di una farmacia o drogheria è imperativo il divieto di fumare.

Se si dovesse mangiare o bere nelle aree di fabbricazione queste ultime devono essere adeguatamente pulite prima e dopo la produzione di medicinali (lavoro a periodi).

12/21.01.03

21.1.3 Locali e attrezzatura

A causa del pericolo di contaminazione crociata e di contatto con impurità si deve perseguire una separazione la più netta possibile dell'area di fabbricazione dalle altre.

Dato che la rigorosa esigenza di un locale separato, per una farmacia o drogheria già in funzione, rispettivamente per un ospedale, sarebbe realizzabile molto difficilmente oppure spesso comporterebbe oneri finanziari sproporzionati vale l'esigenza minima che le attività di fabbricazione debbano almeno essere effettuate in un'area separata dagli altri settori che non sia accessibile al pubblico. Quest'area deve essere disposta in modo che la dimensione del locale e l'attrezzatura, così come dei processi di lavoro organizzati in modo logico e appropriato permettano di minimizzare il rischio di errori.

Una particolarità è rappresentata dalla fabbricazione di medicinali che possono costituire un rischio per la salute. La loro produzione deve normalmente avvenire in locali assegnati stabilmente. Partendo dal presupposto che sia stata effettuata una valutazione dei rischi e che siano stati presi dei provvedimenti mirati per evitare le contaminazioni (per esempio uso di processi possibilmente chiusi e messa in atto di una pulizia intensiva al termine della fabbricazione), in casi eccezionali può essere ammesso un lavoro a periodi, caratterizzato da una fabbricazione del prodotto che non avviene in spazi separati ma bensì in tempi diversi.

Per quanto riguarda l'area di fabbricazione, specialmente in caso di nuova costruzione o di ristrutturazione, si deve prestare attenzione ai seguenti punti, da considerarsi quali raccomandazioni: l'area di fabbricazione dovrebbe essere un ambito chiaramente delimitato, di preferenza un locale separato e che si possa chiudere. In questo ambito è raccomandabile una ventilazione e/o una cappa d'aspirazione. Le superfici di lavoro, le pareti e i pavimenti dovrebbero essere per quanto possibile prive di commessure e facili da pulire. I dispositivi di lavaggio (per esempio lavabo per la pulizia delle mani o lavandini per la pulizia delle apparecchiature) dovrebbero essere nettamente separati dalla superficie di lavoro. Gli oggetti e gli strumenti di vetro e gli altri utensili dovrebbero essere tenuti in armadi che si possano chiudere.

L'ingresso di persone non autorizzate nelle aree di fabbricazione non è permesso in linea generale, per cui nelle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità questo punto non è stato menzionato esplicitamente.

Gli animali sono ospiti indesiderati nei locali. Tuttavia la loro presenza si può escludere solo entro certi limiti se l'area di fabbricazione non è completamente separata dagli altri locali della farmacia pubblica, della drogheria o della farmacia ospedaliera. Si devono invece prendere dei provvedimenti affinché gli animali non possano introdursi nell'area durante il processo di fabbricazione. Per esempio per impedire la penetrazione degli insetti si può richiedere almeno che le finestre siano chiuse o che i recipienti aperti vengano coperti nelle pause della fabbricazione.

Dato che non sono prescritti locali separati ma solo aree separate, anche esigere un locale climatizzato sarebbe eccessivo. Inoltre solitamente durante la fabbricazione un prodotto si trova solo per breve tempo in quest'area. La temperatura nell'area di immagazzinamento, in cui la durata di permanenza del prodotto è maggiore, deve in ogni caso essere adeguata. Se la qualità del materiale o del prodotto dovesse richiedere speciali condizioni ambientali ci si deve assicurare che queste condizioni siano effettivamente mantenute in modo rigoroso. Perciò, se per esempio è prescritta la conservazione in frigorifero si deve controllare che la temperatura di conservazione richiesta sia rispettata. A tal

fine si raccomanda almeno l'uso di un termometro a massima e minima. È anche pensabile l'utilizzo di un'apparecchiatura di rilevamento che registri le temperature misurate e che tramite un programma informatico permetta la selezione e la valutazione dei dati. In questo contesto è importante disporre di un regolamento sulla lettura e valutazione dei dati rilevati in modo che le variazioni dalle temperature richieste vengano identificate e si possano attuare dei provvedimenti appropriati.

In linea di principio l'area di fabbricazione deve almeno essere pulita, asciutta e ben illuminata.

Per motivi d'igiene, i servizi igienici non devono comunicare direttamente con l'area di fabbricazione.

Mentre in caso di trasformazioni o rinnovo questi requisiti devono essere applicati direttamente, nei locali esistenti la loro applicazione va prevista a lunga scadenza.

La pulizia dell'attrezzatura per la fabbricazione non è descritta in dettaglio. Quando si acquista un apparecchio o un'attrezzatura si raccomanda di prestare attenzione che sia facile da pulire.

La premessa di una fabbricazione rispondente alle prescrizioni e quantitativamente corretta è il funzionamento affidabile e impeccabile degli apparecchi di misurazione, pesatura e controllo. Questo aspetto assume particolare importanza specialmente in caso di riduzione dell'entità dell'esame analitico, per esempio nell'ambito della fabbricazione ad hoc.

Perciò gli apparecchi di misurazione, pesatura e controllo devono essere calibrati a intervalli regolari tramite misurazioni effettuate a diversi livelli di tutto l'ambito di misurazione. I mezzi di misurazione usati a tal fine si devono poter riferire ad uno standard di misurazione nazionale o internazionale riconosciuto.

Per ridurre al minimo il pericolo di lavorare per lungo tempo con un'attrezzatura difettosa senza accorgersene, non ottenendo così la necessaria qualità dei medicinali, tra le calibrazioni gli apparecchi di misurazione, pesatura e controllo devono essere sottoposti a regolari controlli di funzionamento. I relativi intervalli e l'entità dei controlli di funzionamento devono essere stabiliti in base ad una valutazione dei rischi. Il funzionamento degli elementi critici dell'attrezzatura va controllato più sovente, quello degli elementi meno critici o dei quali è provato che lavorano in modo affidabile si può controllare con minor frequenza.

Per esempio per le bilance, oltre ad una calibrazione regolare (ad esempio una volta all'anno), si raccomanda di verificare prima di ogni uso che siano posizionate orizzontalmente e pulite. Inoltre si dovrebbe controllarne il corretto funzionamento dopo manipolazioni che potrebbero pregiudicarne il corretto funzionamento (per esempio dopo una pulizia particolarmente accurata con asportazione dei piatti), per esempio con una misurazione singola con un peso di massa nota.

12/21.01.04

21.1.4 Documentazione

Principi

La documentazione può essere tenuta in forma scritta o elettronica come file. Essa comprende sia descrizioni di operazioni di fabbricazione che la prova dell'evoluzione di un medicinale fabbricato in piccola quantità della qualità richiesta. La documentazione dev'essere redatta in modo comprensibile per evitare operazioni errate e registrare in modo riproducibile i processi che si sono svolti.

Se dei requisiti non hanno validità generale, questa limitazione viene particolarmente evidenziata dall'espressione «se del caso».

Nelle Norme della Buona prassi di fabbricazione si intendono per documentazione:

- specifiche
- prescrizioni di fabbricazione (prescrizioni di lavorazione e di confezionamento)
- rendiconti (rendiconti di lavorazione, di confezionamento e d'esame)
- descrizioni di procedure e altra documentazione.

In linea generale, per tutti i medicinali fabbricati in piccole quantità dovrebbe essere garantita una cronistoria completa basata sulla relativa documentazione.

Specifiche

In base alle specifiche si definisce la qualità richiesta delle materie prime, del materiale di confezionamento, dei prodotti intermedi e di quelli finiti. Nell'ambito dei controlli effettuati si verifica se la qualità definita è effettivamente presente e la liberazione può aver luogo. Perciò la documentazione delle specifiche comprende anche prescrizioni per il campionamento e l'esame.

Dato che nella fabbricazione ad hoc solitamente non ha luogo l'esame analitico dei prodotti intermedi e finiti non sono neppure richieste specifiche per i prodotti intermedi e finiti.

Avvenuta la liberazione deve risultare evidente anche la durata di validità della relativa decisione. A questo proposito si distinguono le seguenti definizioni:

- la durata di utilizzabilità (per le materie prime e il materiale di confezionamento; solitamente può essere prolungata con un esame successivo)
- la data di scadenza (per prodotti intermedi e finiti; non può essere prolungata).

Se una materia prima o un materiale di confezionamento impiegato nella produzione di prodotti intermedi o finiti è descritto nella Farmacopea dev'essere usata questa qualità (cfr. articolo 8 della LATer). In ogni caso dev'essere indicato a quale specifica corrisponde la qualità delle materie prime.

Prescrizioni di lavorazione e di confezionamento

Nella fabbricazione ad hoc la ricetta medica, un'istruzione terapeutica analoga o un riferimento bibliografico che costituisce la base di un consiglio terapeutico del luogo di dispensazione vale quale prescrizione di lavorazione e di confezionamento. In

questo contesto ci si deve attenere alle prescrizioni correnti in materia (state-of-the-art). Per la fabbricazione di medicinali da tenere in stock tutte le istruzioni riguardanti i processi di lavorazione e di confezionamento, (compresi i controlli in-process ed i rispettivi limiti di validità) a partire dal nome del prodotto e fino al suo immagazzinamento devono essere registrate dettagliatamente per iscritto o in un documento elettronico. In caso di fabbricazione ad hoc ricorrente di medicinali si raccomanda un modo di procedere analogo.

Quali modelli di prescrizioni di lavorazione possono servire per esempio monografie di preparazioni della Farmacopea o monografie di un formulario riconosciuto.

Rendiconti di lavorazione, di confezionamento e d'esame

In linea di principio dev'essere redatto un rendiconto di lavorazione e di confezionamento. Sia la fabbricazione ad hoc che quella di medicinali da tenere in stock vanno iscritte nel rendiconto in modo che sia possibile riprodurle.

Le indicazioni del lotto delle materie prime devono essere iscritte nel rendiconto sia nella fabbricazione ad hoc che in quella di medicinali da tenere in stock per permettere di ricostruire la cronistoria di questi medicinali. Solo così si potrà dar seguito a un eventuale reclamo.

Se nell'ambito dell'etichettatura si dovesse procedere ad una preparazione anticipata di etichette il rendiconto di confezionamento dovrà contenere un bilancio tra le etichette preparate e quelle utilizzate, rispettivamente distrutte, per controllare se le etichette siano state utilizzate conformemente alle disposizioni. Nello stesso tempo con questo passo è possibile plausibilizzare il quantitativo del prodotto da etichettare, confrontando il numero delle etichette preparate con il numero delle unità programmate del prodotto. In questo modo viene creata un'ulteriore possibilità di individuare eventuali errori di pesata durante la fabbricazione.

Le iscrizioni delle ricette mediche nel copiaricette richieste dalla legge possono valere quale rendiconto di lavorazione e di confezionamento purché soddisfino i requisiti descritti in materia di riproducibilità. Le stesse considerazioni valgono per l'analoga documentazione di altre istruzioni terapeutiche.

Dato che nella fabbricazione ad hoc solitamente non ha luogo l'esame analitico dei prodotti intermedi e finiti non è neppure richiesto un rendiconto d'esame.

Un esempio di rendiconto di lavorazione e di confezionamento è allegato quale appendice 2 a queste spiegazioni (vedi capitolo 21.1.11).

Modifiche di iscrizioni nella documentazione

In caso di modifiche si deve prestare attenzione che le parti di testo originale errate restino leggibili e che ogni modifica sia vistata, datata e motivata. Questa procedura garantisce che si possano ricostruire le modifiche apportate.

Descrizioni di procedure e documentazione complementare

La documentazione complementare di cui tratta questo capitolo completa la documentazione specifica del prodotto menzionata in precedenza. È valida per la fabbricazione di diversi prodotti e viene redatta per descrivere, per esempio, la procedura del rice-

vimento delle merci oppure anche la calibrazione, la manutenzione e la pulizia di apparecchi per la fabbricazione o l'esame di medicinali.

12/21.01.05

Ricevimento delle merci

Si devono redigere delle procedure per il ricevimento e l'uscita delle merci. Contrariamente alla Buona prassi di fabbricazione per la fabbricazione industriale si può però rinunciare ad una descrizione della procedura per il campionamento. Una documentazione del genere è però raccomandata quando sia opportuna, eventualmente in forma ridotta (per esempio descrizione di recipienti di notevoli dimensioni).

Quale documentazione del ricevimento delle merci basta talvolta anche il bollettino di consegna, purché contenga tutte le indicazioni necessarie e vi sia documentato il controllo del ricevimento (visto, data).

21.1.5 Produzione

La definizione di «fabbricazione» è molto più vasta di quella di «produzione», vedi la figura seguente.



La definizione di «produzione» comprende tutti i processi e le fasi di lavoro della fabbricazione in senso stretto, dal ricevimento delle merci al confezionamento.

La produzione stessa può essere effettuata direttamente da personale debitamente istruito. La sorveglianza competente della produzione spetta al responsabile tecnico. Sorveglianza della produzione non significa che il responsabile tecnico dev'essere sempre presente durante la produzione. In ogni caso egli ha però la responsabilità globale della fabbricazione e deve provvedere affinché il processo di fabbricazione si svolga in modo sicuro e senza errori ed il medicamento fabbricato corrisponda alla qualità richiesta. Le fasi critiche del lavoro vanno sempre eseguite direttamente dal responsabile tecnico stesso oppure da una persona da lui incaricata o almeno sorvegliate direttamente («principio dei quattro occhi»). Se il responsabile tecnico delega certe attività deve garantire che la persona da lui incaricata sia debitamente qualificata (per esempio impiego di uno specialista con conoscenze di GMP quale direttore di produzione in un'azienda di notevoli dimensioni). L'incarico e le competenze e i doveri che ne derivano devono essere descritti nell'ambito del sistema di garanzia della qualità. In ogni caso, alla fine la responsabilità globale rimane del responsabile tecnico.

Oltre a regolare le responsabilità, anche l'allestimento tecnico-lavorativo ed organizzativo delle fasi di produzione può contribuire in modo importante ad evitare errori. Così, per esempio, esiste la possibilità di imprimere, quale controllo, i valori delle pesate delle materie prime in modo che possano essere verificati da una seconda persona, di controllare il contenuto dei recipienti delle materie prime tramite codici a barre o di chiarire tramite contrasegni lo stato di idoneità di locali e componenti dell'attrezzatura.

Dimostrazione dell' idoneità

Il principio di ogni garanzia della qualità è l'integrazione della qualità nei processi. Si completano così opportunamente i controlli effettuati durante e dopo la fabbricazione, assicurando già la qualità degli elementi di base dei processi e riducendo così al minimo il tasso d'errore. In ogni caso deve essere fornita l'assicurazione che un apparecchio sia idoneo all'uso previsto e che un procedimento sia adatto alla fabbricazione del medicamento in questione. Se e in che misura l'idoneità debba essere praticamente controllata e come questo controllo debba essere documentato viene stabilito in base al rischio. L'esecuzione della dimostrazione di idoneità può spaziare da una semplice prova di

21.1 Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità

funzionamento (p.es. calibrazione di una bilancia dopo l'avvenuta installazione) fino ad un esame sistematico (p.es. qualifica di un impianto o convalida di un processo di fabbricazione).

Nell'ambito della revisione dell'Ordinanza sull'autorizzazione dei medicinali (OAM; RS 812.212.1) del 1° ottobre 2010, con la cosiddetta analisi dei rischi è stato integrato nel diritto svizzero sugli agenti terapeutici uno strumento per la valutazione del potenziale di rischio di un medicinale fabbricato (cfr. allegato 1b OAM).

Per un'analisi dei rischi secondo l'OAM vengono considerati i seguenti fattori di rischio, ai quali viene applicato un valore numerico:

- Via di somministrazione del medicinale
- Quantità prodotta annualmente
- Rischio intrinseco del principio attivo
- Processo di fabbricazione
- Rapporto quantitativo tra medicinali fabbricati per conto terzi e medicinali fabbricati per la dispensazione alla propria clientela

Il prodotto dei fattori corrispondenti ai rischi considerati dà un valore numerico del rischio.

Dal 1° gennaio 2011 per tutti i medicinali a formula fabbricati vige l'obbligo di eseguire e documentare un'analisi dei rischi secondo le direttive dell'OAM. Il valore del rischio così stabilito viene utilizzato nelle presenti norme per decidere sull'esecuzione e documentazione di una dimostrazione di idoneità.

Se il valore del rischio calcolato è 100 o più si devono in ogni caso, analogamente alla fabbricazione industriale, sottoporre a qualifica le apparecchiature e convalidare i processi di fabbricazione.

Se il valore del rischio calcolato è inferiore a 100 si può normalmente rinunciare ad una formale qualifica o convalida. Potrebbe comunque essere necessario eseguire un esame di idoneità semplificato che si concentri specificatamente su elementi critici della qualità. In certi casi, seppure con un valore del rischio calcolato inferiore a 100, esistono dei rischi che non sono stati presi in considerazione nell'esame dei rischi secondo l'OAM e ciononostante richiedono una qualifica o rispettivamente convalida.

Per l'esecuzione di qualifiche e convalide ci si deve attenere alle raccomandazioni e alle direttive dei PIC/S riguardanti la convalida (vedi www.picscheme.org), i cui principi essenziali sono brevemente riassunti qui di seguito.

La base di una qualifica e di una convalida è costituita dall'identificazione iniziale delle fasi critiche dal profilo della qualità di un processo di fabbricazione chiaramente definito (possibili esempi sono la miscelazione di polveri a basso dosaggio o la sterilizzazione in autoclave di soluzioni) e delle caratteristiche qualitative del medicinale così fabbricato (per esempio del suo contenuto di principi attivi). Ciò permette di procedere in modo mirato e di ottenere un effetto probatorio ottimale riducendo al minimo possibile l'entità degli esami da eseguire. In questo contesto è opportuno far presente che una convalida può senz'altro essere semplice se un modo di procedere mirato è motivato scientificamente e la valutazione dei rischi inerenti al processo viene documentata in modo accurato e ricostruibile.

In base ai rischi identificati si redige un piano che definisce la portata dei controlli e i criteri di accettabilità, mediante il quale si esamina se un impianto funziona in modo affidabile (qualifica) o se un processo permette di ottenere in modo riproducibile il me-

dicinale della qualità richiesta (convalida). I risultati di questo esame si valutano e si riassumono in un rapporto.

In caso di modifiche di impianti o apparecchiature qualificati, rispettivamente di processi convalidati, si deve prestare attenzione che in ogni caso venga valutato se una nuova ricalificazione, rispettivamente riconvalida, sia necessaria prima che le modifiche siano intraprese.

Materie prime

Il travaso di materie prime dai recipienti originali in recipienti di stoccaggio dovrebbe essere evitato nei limiti del possibile. Eventualmente, per materie prime utilizzate frequentemente e in grandi quantità e quindi fornite solo in recipienti di grandi dimensioni può essere necessario travasare la sostanza in un recipiente più piccolo, adatto alla manipolazione nell'ambito della fabbricazione (recipiente di stoccaggio). Ciò è permesso se tutte le indicazioni specifiche del lotto sono riportate dal recipiente originale a quello di stoccaggio e l'operazione di travaso non pregiudica la qualità. In ogni caso i recipienti di stoccaggio devono essere puliti quando si passa da un lotto ad un altro. Se in un recipiente di stoccaggio si versa una materia prima dello stesso lotto e la stabilità di tale materia prima è sufficiente, la pulizia del recipiente di stoccaggio non è obbligatoria. In questo caso la decisione in merito spetta al responsabile tecnico. Il relativo modo di procedere dovrebbe essere stabilito in una prescrizione.

Confusioni

Durante l'esecuzione di processi di confezionamento è importante etichettare i recipienti il più presto possibile dopo averli chiusi per evitare confusione o errori d'etichettatura. In casi motivati, se questo non fosse possibile (per esempio se le etichette potrebbero staccarsi durante un trattamento in autoclave) si devono prendere dei provvedimenti che garantiscano una sicurezza comparabile.

Liberazione

La liberazione e la relativa competenza sono descritte nel capitolo 20.1.6, rispettivamente 21.1.6, Controllo di qualità.

21.1 Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità

12/21.01.06

21.1.6 Controllo di qualità

Il controllo di qualità fa parte della fabbricazione. Col controllo di qualità si accerta se tutti i requisiti stabiliti sono soddisfatti. Il controllo di qualità non consiste esclusivamente di analisi di laboratorio: comprende anche decisioni di portata più vasta riguardanti la qualità dei prodotti.

Un obiettivo importante della garanzia della qualità consiste nel fare in modo, nel limite del possibile, che gli errori non possano affatto prodursi. Nonostante tutti i provvedimenti di cautela degli errori possono comunque verificarsi. La possibilità di individuare eventuali errori di produzione aumenta se i controlli non vengono effettuati dalla stessa persona incaricata della produzione di un medicamento ma da una persona indipendente. Il testo delle norme raccomanda quindi di eseguire i controlli di qualità e le attività di liberazione in modo indipendente dalla produzione, usando la formulazione «se possibile» però ammette che l'applicazione di questo principio potrebbe non essere possibile in determinate circostanze in piccole aziende che impiegano poco personale. In questi casi l'allestimento di provvedimenti tecnico-lavorativi assume una particolare importanza (cfr. capitolo 21.1.5).

Controllo analitico finale

In linea di principio le considerazioni in base a cui si stabiliscono i requisiti riguardanti un medicamento e la sua fabbricazione (per esempio composizione, prescrizione di lavorazione/confezionamento, prescrizioni di controllo in-process/finale e specifiche valide a questo proposito) devono essere fatte in un'ottica basata sui rischi e documentate a fini di riproducibilità. Ciò vale anche per stabilire gli esami necessari per il controllo finale. È opportuno che i controlli finali da effettuare siano stabiliti correlandoli ai controlli in-process da farsi durante la fabbricazione. I controlli finali possono comprendere sia esami analitici che richiedono il prelievo di campioni (per esempio esami quantitativi del contenuto) che esami «non invasivi», cioè effettuabili nel recipiente finale (per esempio controllo ottico dell'aspetto).

Campione di riferimento

Dei medicinali di cui si effettua un controllo analitico finale occorre sempre conservare un campione di riferimento. Il volume del campione di riferimento si basa sul quantitativo di materiale necessario per poter rieseguire all'occorrenza i controlli di qualità. Di regola vengono conservati campioni di riferimento che permettano di eseguire due nuove analisi del lotto liberato. I campioni di riferimento devono essere conservati almeno fino al raggiungimento della data di scadenza. Eventualmente si potrebbe considerare di conservare i campioni di riferimento più a lungo in modo da poter chiarire eventuali questioni inerenti alla qualità o alla responsabilità che potrebbero presentarsi anche dopo la scadenza.

Indipendentemente dall'effettuazione di un controllo finale con un campione di riferimento a scopi analitici, specialmente nella fabbricazione di medicinali da tenere in stock si raccomanda di conservare un campione per visione (esemplare d'archivio del lotto fabbricato nel recipiente originale).

Esame

Se il fornitore è qualificato le esigenze analitiche possono essere ridotte. Se le materie prime sono fornite con certificato specifico

per il lotto, al ricevimento delle merci di regola si deve provare soltanto l'identità della materia prima in ogni recipiente.

La prova dell'identità delle materie prime è un elemento fondamentale per garantire una qualità ineccepibile dei medicinali con esse fabbricati. Perciò di regola, dopo un controllo amministrativo al ricevimento, l'identità delle materie prime viene verificata anche sperimentalmente. A tal fine si utilizzano metodi adatti ed affermati. Se una sostanza è descritta nella Farmacopea si devono utilizzare i metodi ivi indicati. Se si utilizzano altri metodi essi devono essere documentati da bibliografia o convalidati.

Se le analisi di identità dovessero avvenire con un'estensione ridotta delle analisi, questo dovrà essere motivato tramite una valutazione del rischio documentata. Criteri per la valutazione dei rischi delle materie prime possono essere:

- i criteri di classificazione per le liste delle sostanze e le categorie di vendita ai sensi del capitolo 3 dell'Ordinanza sui medicinali (OM; RS 812.212.21), specialmente l'efficacia e la sicurezza
- la forma galenica in cui la materia prima può essere utilizzata
- la provenienza (fornitore, fabbricante).

Per quanto riguarda la provenienza le presenti norme esigono una verifica dell'affidabilità del fabbricante rispettivamente del fornitore. Una simile verifica può comprendere elementi aziendali o legati al prodotto. Durante una verifica di elementi aziendali si può per esempio verificare la presenza di un'autorizzazione d'esercizio o di un certificato GMP ufficiale per potersi assicurare che la materia prima non provenga da fonti sconosciute e, bensì da un canale legale e controllato ufficialmente. La verifica di elementi legati al prodotto può comprendere per esempio la presenza di un Certificate of Suitability (CEP). Un CEP viene rilasciato dalla DEQM (cfr. Rubrica «Certification of Suitability» nella pagina Web www.edqm.eu) e certifica al fabbricante di una materia prima che la qualità della stessa viene sufficientemente verificata tramite la rispettiva monografia della Ph. Eur. e risulta così adatta alla fabbricazione di medicinali.

In caso di basso rischio e in presenza di elementi caratteristici (odore tipico, colore, morfologia) l'entità dell'esame analitico può eventualmente essere limitata a degli esami organolettici.

Se un fornitore garantisce l'identità di una materia prima per ogni contenitore con un rispettivo certificato l'utilizzatore della materia prima può rinunciare alle analisi di identità. L'autorizzazione per fornire la garanzia di identità per ogni contenitore è rilasciata da Swissmedic ed è consultabile sull'autorizzazione d'esercizio del rispettivo fabbricante. Per l'ottenimento della stessa si devono riempire particolari condizioni che sono visibili in una scheda tecnica pubblicata nella pagina web di Swissmedic

(I-SMI:TI.10 «Anforderungen an die gebündelte Garantierung der Identität von Ausgangsstoffen» (D))

(I-SMI:TI.10 «Garantie de l'identité des matières premières pour chaque contenant: exigences à remplir» (F))

Traduzione del titolo del documento non presente in italiano: «Garanzia di identità delle materie prime per ogni contenitore: requisiti da soddisfare».

Liberazione

La liberazione significa che il prodotto corrisponde a tutte le specifiche in vigore ed è stato fabbricato secondo le Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità.

Il responsabile tecnico è responsabile in ogni caso di un medicamento liberato, anche se singole attività di fabbricazione o d'esame sono delegate ad altre persone.

12/21.01.07

12/21.01.08

21.1.7 Fabbricazione assegnata a terzi

Per principio, per la delega a terzi di attività di fabbricazione si deve stipulare un contratto scritto per definire chiaramente i rapporti e le responsabilità del committente e del mandatario e garantire la qualità richiesta del medicamento fabbricato.

In pratica può succedere per esempio che l'incarico di preparare urgentemente una ricetta medica (formula magistralis) ai sensi dell'art. 9 cpv. 2 lett. a LATer sia dato a una farmacia che non dispone del principio attivo necessario e perciò prega un'altra farmacia di effettuare il lavoro in sua vece. Dovendosi garantire la fornitura del medicamento, in questi casi urgenti non è richiesto un contratto. Se però un farmacista non può o non vuole fabbricare nella farmacia di cui è titolare un determinato tipo di medicinali fabbricati ad hoc, come preparazioni sterili o diluizioni omeopatiche, per mancanza di attrezzatura o di esperienza nel settore specifico e incarica per principio un'altra farmacia della fabbricazione dei medicinali in questione, si tratta di un incarico sistematico a terzi che, come la fabbricazione affidata a terzi di medicinali da tenere in stock, dev'essere regolato da un contratto.

21.1.8 Contestazioni e ritiro di prodotti

Le contestazioni relative a prodotti vanno prese sul serio in ogni caso e devono fare oggetto di accertamenti. Il fabbricante di un medicamento deve disporre a titolo preventivo di uno schema a cui attenersi che indichi come si deve procedere se il prodotto dev'essere ritirato.

In caso di ritiro di medicinali si dovrà redigere un rapporto finale che comprenda un bilancio comparativo tra il quantitativo delle unità fornite del medicamento e quelle che sono state ritornate.

Sebbene il diritto sugli agenti terapeutici in sé non indichi il termine di conservazione di questi rapporti, si raccomanda di conservare questi ultimi per almeno 10 anni quali elementi di prova (diritto sulla responsabilità, garanzie sul prodotto, doveri di conservazione secondo il codice delle obbligazioni). Questa raccomandazione si basa sull'obbligo di conservare tutti i documenti relativi all'attività (Art. 962 cpv.1 CO) e sui termini di prescrizione del diritto della responsabilità civile.

12/21.01.09

21.1.9 Autoispezione

Le autoispezioni sono una parte molto importante della garanzia della qualità. In esse, nell'ambito di verifiche interne si confronta lo svolgimento effettivo della garanzia della qualità con i requisiti della stessa. Come dice il nome, non spettano ad un'autorità. In aziende di notevoli dimensioni possono essere effettuate in proprio, in aziende più piccole delegate a terzi (per esempio a persone qualificate incaricate da un'organizzazione professionale di effettuare degli audit). Le autoispezioni non sostituiscono in nessun caso le ispezioni effettuate dall'autorità competente.

Le autoispezioni devono verificare in pratica il rispetto delle regole stabilite ed essere effettuate almeno a ritmo annuale. All'interno di una singola ispezione ci si può concentrare su un tema specifico, per esempio la documentazione (la raccolta delle prescrizioni è attuale, gli esecutori conoscono le prescrizioni, le attività svolte vengono documentate in modo corretto?) o la manutenzione delle apparecchiature (le bilance sono posizionate in modo orizzontale, il corretto funzionamento e la calibrazione vengono controllati regolarmente e così via). Nell'ambito di un ciclo di ispezioni esterne (per esempio un'ispezione di un'autorità) tutti gli aspetti del sistema di garanzia della qualità devono essere stati controllati mediante delle autoispezioni. L'esecuzione e i risultati devono essere brevemente documentati. (soggetto esaminato, inadempienze verificate, provvedimenti adottati).

21.1.10 Modello di piano d'igiene per fabbricazione non sterile (Appendice 1 alle Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità)

Come modello di piano per l'igiene del personale possono servire per esempio i modelli di piano d'igiene della Società di dermofarmacia.

Modello di piano d'igiene per fabbricazione non sterile (capitoli 5.1.4 e 5.1.8 Ph. Eur.)

Che cosa	Quando	Come	Con che cosa	Chi
Gioielli	<ul style="list-style-type: none"> • prima della pulizia delle mani • prima di cominciare la fabbricazione 	Togliere p.es. anelli, orologio da polso, braccialetti, orecchini lunghi *) Commento: ev. relativizzare (vera)		Tutti i collaboratori attivi nella fabbricazione
Capelli lunghi	<ul style="list-style-type: none"> • prima della pulizia delle mani • prima di cominciare la fabbricazione 	<ul style="list-style-type: none"> • legare i capelli oppure raccogliarli in alto • se del caso portare una cuffia 		Tutti i collaboratori attivi nella fabbricazione
Pulizia delle mani	<ul style="list-style-type: none"> • prima di cominciare la fabbricazione • dopo la fabbricazione • dopo interruzioni • dopo averle sporcate 	<ol style="list-style-type: none"> 1. pulizia accurata con acqua calda e lozione detergente 2. sciacquare a fondo con acqua 3. asciugare 	<ul style="list-style-type: none"> • acqua dal miscelatore • lozione detergente che non irrita la pelle dal dispenser • fazzoletti di carta dal dispenser 	Tutti i collaboratori
Disinfezione igienica delle mani modificata	In caso di contatto dubbio ed effettivo con materiali infetti, p.es. sangue, feci, dopo esser stati alla toilette prima della pulizia delle mani	<ol style="list-style-type: none"> 1. se del caso lavar via la sporcizia visibile 2. frizionare il disinfettante per le mani una volta 3. lasciar asciugare 	Disinfettante per le mani dal dispenser	Tutti i collaboratori
Disinfezione delle mani chirurgica modificata	<ul style="list-style-type: none"> • prima di lavorare sul prodotto non protetto • dopo la pulizia delle mani 	<ol style="list-style-type: none"> 1. frizionare il disinfettante per le mani una volta 2. lasciar asciugare 	Disinfettante per le mani dal dispenser	Collaboratori immediatamente prima dei lavori in questione, durante la fabbricazione
Cura della pelle	<ul style="list-style-type: none"> • secondo il bisogno • non durante la fabbricazione 	Applicare uniformemente, frizionando, il prodotto per la cura della pelle	Emulsione adatta	Tutti i collaboratori
Guanti se del caso disinfettati	<ul style="list-style-type: none"> • contatto col prodotto non protetto • interventi in corso di fabbricazione (pericolo di contaminazione microbica) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. infilare i guanti sulle mani disinfettate, asciutte 2. dopo il lavoro eliminare i guanti nella pattumiera 3. pulizia delle mani, se del caso disinfezioni delle mani 	Guanti monouso	Collaboratori nei lavori di fabbricazione in questione
Protezione delle mani	<ul style="list-style-type: none"> • Lavori con sostanze mal o non tollerate dalla pelle • Lavori di pulizia 	<ul style="list-style-type: none"> • dopo il lavoro eliminare i guanti monouso nella pattumiera • poi pulizia, se del caso disinfezione delle mani 	Guanti monouso non sterili	Tutti i collaboratori nei lavori di fabbricazione e pulizia in questione
Abbigliamento riservato alla fabbricazione	<ul style="list-style-type: none"> • Tutte le attività svolte nell'area di fabbricazione • Lavori sul prodotto non protetto 	<ul style="list-style-type: none"> • tenere l'abbigliamento d'igiene separato da quello di tutti i giorni • cambiarlo una volta alla settimana o se sporco 	Camice, p.es. di cotone	Tutti i collaboratori attivi nella fabbricazione

Vedasi l'avvertenza importante in merito alle «Monografie generali», III.3

21.1 Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità

Che cosa	Quando	Come	Con che cosa	Chi
Cuffie	<ul style="list-style-type: none"> • Attività sul prodotto non protetto 	<ul style="list-style-type: none"> • tutta la capigliatura dev'essere coperta 	Cuffia monouso	Collaboratori che lavorano col prodotto non protetto
Protezione della bocca/ del naso	<ul style="list-style-type: none"> • Attività sul prodotto non protetto 	<ul style="list-style-type: none"> • Il naso e la bocca devono essere coperti • Cambiare la mascherina dopo due ore 	Mascherina monouso	Collaboratori che lavorano col prodotto non protetto

21.1.11 Modelli di Rendiconto di lavorazione e di rendiconto di confezionamento (Appendice 2 alle Spiegazioni sulle Norme della Buona prassi di fabbricazione per medicinali in piccole quantità)

Dimensione del lotto: _____ Data: _____ Indic. del lotto: _____

RENDICONTO DI LAVORAZIONE

Numero di lotto	Costituenti (compr. qualità):	Quantità per unità	Quantità calcolata	Quantità pesata	Visto
Totale:					

Prescrizione di lavorazione:

Visto

Posto di lavoro pulito e senza materiale non necessario Sì; Prescrizioni d'igiene rispettate Sì; _____

I) _____ _____

II) _____ _____

III) _____ _____

IV) _____ _____

V) _____ _____

VI) _____ _____

VII) _____ _____

VIII) _____ _____

IX) _____ _____

X) Peso complessivo (contenuto + recipiente): _____ g; Peso teorico: _____ g; Differenza: _____ g _____

Apparecchi utilizzati (tara compresa):

Osservazioni sulla lavorazione:

Fabbricato da: _____ Controllato da: _____

Vedasi l'avvertenza importante in merito alle «Monografie generali», III.3

RENDICONTO DI CONFEZIONAMENTO

Recipienti:

Visto
Data

Recipiente: _____ Lotto di _____ ml/g/pezzi messo in _____
 _____ recipienti da _____ ml/g/pezzo _____

Etichette:

Recto (etichetta campione):

Verso / fondo (etichetta campione):

Apparecchi e parametri misurati:

Conservazione, stabilità:

Condizioni di immagazzinamento:

Limitazione temporale:

Stabilità: _____ mesi / anni

Exp: _____

ESAME (comprese le specifiche)

Specifica:

Risultato:

LIBERAZIONE

Liberato da: _____

Data: _____

Le Prescrizioni generali della Ph. Eur. e della Ph. Helv. si applicano a tutte le monografie e agli altri testi