

I CONTROLLI E LE ISPEZIONI A GARANZIA DEI REQUISITI DI QUALITÀ, EFFICACIA E SICUREZZA DEI FARMACI EQUIVALENTI

L'attività ispettiva e le valutazioni post-marketing

Le ispezioni delle officine di produzione delle materie prime

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) garantisce non solo controlli sulla qualità delle specialità medicinali, ma anche delle materie prime farmacologicamente attive utilizzate per produrre medicinali.

L'Unità Ispezioni Materie Prime è stata costituita nel 2003 per decisione della Direzione Generale, ed è stato il primo nucleo ispettivo costituito in Europa, con lo specifico compito di ispezionare i produttori di principi attivi. La Francia ha costituito un gruppo ispettivo simile dopo un anno, il Regno Unito dopo due anni.

I principi farmacologicamente attivi possono essere ottenuti mediante differenti metodiche produttive: per sintesi chimica, per estrazione da piante, per estrazione da organi e tessuti animali, per fermentazioni classiche o biotecnologie.

Alle diverse tipologie di produzione corrispondono diversi approcci ispettivi, che servono per valutare da un punto di vista di sicurezza per i pazienti, le criticità di ogni processo produttivo.

Nel caso della sintesi chimica si considerano differenti fasi del processo di produzione così schematizzabili:

1. Definizione dello *starting material*
2. Introduzione nel processo
3. Reazione chimica
4. Separazione
5. Purificazione
6. Possibili repliche delle fasi 3, 4, 5
7. Eventuale riprocesso, eccezionalmente *reworking*
8. Recupero solventi
9. Centrifugazione o filtrazione (inizio ambiente farmaceutico)
10. Essiccamento
11. Granulazione
12. Miscelazione
13. Confezionamento.

Nel caso di produzioni per fermentazioni, invece, si parte da una controllata banca cellulare, che dopo

opportuno accrescimento produce la massa di fermentazione che viene utilizzata per l'ottenimento del prodotto di fermentazione mediante numerosi step di purificazione.

Le produzioni biotecnologiche sono quelle ottenute attraverso l'utilizzo di cellule o organismi geneticamente modificati, seguendo poi in generale le stesse fasi delle fermentazioni classiche.

Nel caso di estrazioni da piante le specifiche parti di piante vengono trattate per ottenere l'estrazione del principio attivo vegetale.

Da un punto di vista ispettivo non ci sono differenze tra materie prime farmacologicamente attive per produzioni coperte da brevetto e farmaci equivalenti (con brevetto scaduto), dal momento che vengono effettuati gli stessi tipi di controlli per garantire la qualità dei prodotti finiti.

Gli aspetti valutati in sede ispettiva sono:

- il rispetto delle specifiche approvate in sede di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale o di approvazione del *Drug Master File* o CTD (*Common Technical Document*) o ASMF (*Active Substance Master File*), per il singolo principio attivo (cioè i documenti regolatori relativi alla qualità della materia prima attiva);
- l'assenza di fonti di contaminazioni: microbiologiche, particellari e/o crociate con sostanze provenienti da altre produzioni;
- l'effettuazione di idonei controlli analitici sugli *starting material*, controlli durante lo svolgimento del processo e i controlli sul prodotto finito sia dal punto di vista chimico che microbiologico;
- la valutazione delle modalità di esecuzione delle diverse operazioni di produzione, l'idoneità di locali ed attrezzature;
- il sistema di assicurazione della qualità messo in atto dall'azienda: tale sistema deve garantire la qualità di un medicinale, mediante procedure operative, il training del personale, le convalide dei processi, le qualifiche delle macchine, i fogli di lavorazione, le operazioni di confezionamento e l'immagazzinamento.

Durante la produzione di un qualunque principio attivo, possono verificarsi degli eventi sfavorevoli, che possono mettere a rischio la qualità del prodotto.

Tali eventi possono dipendere dal processo, dal personale, dalla tipologia di finiture degli ambienti in cui il prodotto è maggiormente esposto e possono anche essere di tipo accidentale.

A seconda della gravità delle non conformità rilevate, il prodotto può non rispondere ai requisiti di

qualità previsti, si possono verificare inquinamenti microbiologici, alterazioni dei parametri chimico-fisici, sviluppo di sottoprodotti, presenza di impurezze non previste (residui di solventi, di catalizzatori, prodotti di degradazione, ecc.).

Tutto ciò può alterare il principio attivo rendendolo parzialmente o totalmente inadeguato sotto il profilo della sicurezza d'uso.

Il ruolo degli ispettori AIFA è quello di evidenziare carenze strutturali/impiantistiche, documentali e di qualità dei principi attivi prodotti e rilasciati sul mercato, al solo fine di tutelare la salute pubblica. Tutto ciò senza che vi siano differenze operative nelle ispezioni ai prodotti coperti da brevetto e i generici.

Le aziende sono quindi chiamate ad ottemperare alla risoluzione delle "non conformità" evidenziate, sanandole, di ciò l'AIFA effettua tutte le verifiche.

In Italia ci sono 142 aziende produttrici di materie prime, la maggior parte di queste di medie dimensioni e situata nel nord Italia. Tutte sono regolarmente ispezionate.

I maggiori produttori di materie prime sono la Cina 30% (crescita annua 20%), l'Italia 19% (crescita annua 2%), l'India 13% (crescita annua 18%), la Spagna 7,4% (dati del 2004). Gli altri produttori sono: Ungheria, Polonia, Portogallo, Croazia-Slovenia, Giappone, Sud Corea, USA (produttori caratterizzati per particolari capacità in R&D, API Innovativi ed alto valore aggiunto, vendita di servizi GMP).

Vista l'alta percentuale di principi attivi indiani e cinesi, che vengono importati sul territorio italiano, anche di tali produttori l'AIFA ha iniziato ad effettuare ispezioni. In tre anni abbiamo fatto 20 ispezioni in Paesi extra-Unione Europea con buoni risultati riguardo la qualità dei prodotti utilizzati per la produzione di farmaci equivalenti.

In generale si può affermare che dai controlli effettuati non risultano differenze nella produzione di materie prime per le diverse tipologie di medicinali.

Renato Massimi
Laura Musumeci
Unità Ispezioni
Materie Prime, AIFA