



FEDERCHIMICA

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Le norme GMP nel settore dei principi attivi per l'industria farmaceutica

Introduzione

Il settore dei principi attivi farmaceutici è uno dei pochi in cui l'Italia ancora oggi mantiene una posizione di leadership a livello mondiale: un giro d'affari oltre i 3 miliardi di euro nel 2010, con circa l'85% della produzione esportato in più di 90 paesi.

I principi attivi e intermedi per l'industria farmaceutica sono i costituenti principali delle formulazioni farmaceutiche, ad uso umano e animale, e devono rispondere a livelli di qualità e di affidabilità tra i più alti nell'industria chimica (nel rispetto delle cosiddette **Norme di Buona Fabbricazione e GMP, Good Manufacturing Practices**).

La scrupolosa osservanza di tali norme è debitamente verificata dall'AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco, che è l'organo istituzionale al quale è demandato il compito dall'autorità comunitaria di compiere in Italia le ispezioni sui principi attivi utilizzati nella produzione di medicinali per uso umano. Le imprese italiane, inoltre, esportando gran parte della loro produzione nel mercato statunitense, sono altresì regolarmente sottoposte alle severe ispezioni della FDA – Food and Drug Administration.

L'osservanza delle dettagliate e severe norme di buona fabbricazione relative ai principi attivi farmaceutici implica ingenti costi di produzione per le imprese italiane, ed in generale, per tutte le imprese dell'Unione Europea.

Purtroppo, occorre sottolineare circa il 70% dell'ammontare complessivo dei principi attivi farmaceutici consumati in Europa per la produzione di farmaci generici, è importato dall'India e dalla Cina. Il prezzo di tali principi attivi e intermedi è molto più basso rispetto a quello praticato dai produttori comunitari a causa non solo del minor costo del lavoro, ma anche, nella maggior parte dei casi, della totale inosservanza delle norme GMP, o comunque, dell'approssimativa applicazione delle medesime da parte di tali produttori, inosservanza e approssimativa applicazione che implicano una notevole riduzione, stimata nell'ordine del 25%, dei relativi costi di produzione.

Tali sostanze provengono da siti produttivi che non sono ispezionati da organismi riconosciuti per verificare la loro rispondenza agli standard

adottati a livello mondiale attraverso la ICH Q7a (International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use – Good Manufacturing Practise guide for active pharmaceutical ingredients). Nella maggior parte dei casi non è purtroppo neppure possibile risalire all'esatta identità del produttore extra-UE.

La commercializzazione nel mercato comunitario di tali principi attivi provenienti da imprese extra-Ue che non adempiono alle disposizioni contenute nelle norme GMP, preoccupa sia la comunità scientifica e medica dell'Unione Europea, sia i produttori comunitari delle sostanze in questione, sia sotto il profilo del pericolo per la Salute pubblica, che potrebbe essere generato dall'uso di tali sostanze, sia sotto quello della sopravvivenza delle imprese comunitarie produttrici di principi attivi farmaceutici, costrette oggi a fronteggiare la concorrenza sleale delle imprese indiane e cinesi ad armi impari.

Attualmente, l'importanza dell'adempimento scrupoloso delle norme GMP per la produzione di principi attivi farmaceutici e la questione relativa alla presenza di prodotti di scarsa qualità provenienti soprattutto da India e Cina, sono temi ampiamente esaminati e discussi, oltre che da Aschimfarma, anche dalle associazioni di imprenditori del settore farmaceutico di ciascun Stato Membro UE e all'interno del CEFIC (European Chemical Industry Council).

Che cosa significa produrre in GMP

Per un'azienda italiana significa essere nelle condizioni di ottenere un'autorizzazione alla produzione, in seguito ad una ispezione del Ministero della Sanità, che certifica che l'azienda lavora in conformità a quanto richiesto dalla normativa comunitaria sulle GMP. Significa operare in uno stabilimento che dispone di personale, locali e apparecchiature adeguate per la produzione e la conservazione di ciascun prodotto. Ciò è garanzia che l'azienda è in grado di fornire con continuità prodotti conformi agli standard qualitativi richiesti.

Il sistema qualità di un'azienda deve essere in grado di garantire che il processo produttivo e le attività correlate siano condotte in modo tale da non alterare le caratteristiche qualitative richieste dal prodotto. Il sistema qualità deve essere documentato in ogni sua parte (anche nelle eventuali deviazioni), conosciuto e partecipato da tutti i livelli del personale e deve comprendere la struttura organizzativa, le procedure, i processi, le risorse adeguate, le azioni e le attività correlate alla qualità del prodotto. Le deviazioni critiche devono essere investigate e le conclusioni devono essere documentate.

Il "controllo qualità" deve avere a sua disposizione laboratori e attrezzature adeguate. Esso è preposto alla stesura di specifiche e metodi di controllo, al campionamento e alla verifica che i relativi saggi vengano correttamente eseguiti. Al fine di consentire un'azione efficace del "controllo qualità" è

opportuno avere disponibilità di attrezzature, personale addestrato, e procedure approvate per il campionamento e l'analisi di tutti i materiali in entrata, intermedi, prodotti finiti, etichette e materiali di confezionamento, affinché sia verificata la conformità di ciascuno a standard di qualità e purezza predefiniti. Qualora sia richiesta una caratterizzazione microbiologica, verranno stabilite opportune analisi e fissati limiti specifici per la determinazione della conta microbica totale, ricerca microrganismi specifici ed endotossine.

Il "controllo qualità" deve organizzare ed eseguire controlli ambientali. Tutto il campionamento deve essere effettuato esclusivamente in base a metodi stabiliti ed approvati. Tutti i controlli analitici devono essere registrati e documentati al momento della loro esecuzione; qualunque deviazione da quanto prescritto deve essere documentata e giustificata. Tutte le procedure codificate per il campionamento, le specifiche di prodotto e l'esecuzione dei test analitici, devono essere oggetto di revisione periodica per confermarne la validità o per modificarle qualora necessario. Tutti i risultati analitici devono essere verificati per la rispondenza alle relative specifiche. Nessun lotto di prodotto deve essere utilizzato o venduto senza l'attestazione del responsabile che ne certifichi la rispondenza ai requisiti richiesti.

La "convalida" delle apparecchiature, del processo, dei metodi analitici, delle pulizie, dei fornitori è una fase importante dell'operare in GMP, in quanto è l'elemento chiave per garantire la costanza della qualità del prodotto. La necessità della convalida nasce dalla considerazione che il controllo finale non è sufficiente a garantire la qualità globale del prodotto, ma è necessario che ciascuna fase del processo e delle apparecchiature coinvolte siano controllate e regolate al fine di elevare al massimo grado la probabilità che il prodotto finito sia privo di vizi e difetti occulti che potrebbero causare una scarsa riproducibilità del processo stesso.