



FEDERCHIMICA  
ASCHIMFARMA

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



Associazione Farmaceutici Industria

# GDP: le richieste dei produttori di farmaci ai produttori di API

*Compliance GMP e regolatoria: novità e aggiornamenti*

Milano, 2 maggio 2018

Daniilo Ratti, Recordati

## Riferimenti normativi

- D. Leg.vo n. 219, 24 aprile 2006  
*(con l'integrazione del D. Leg.vo n. 17, 19 febbraio 2014)*  
*(in attuazione della Dir. 2011/62/UE, integrazione della Dir. 2001/83/UE)*
- EU GMP, Part II - Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials
- Guidelines of 19 March 2015 on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use  
*(2015/C 95/01)*
- EU GMP - Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release

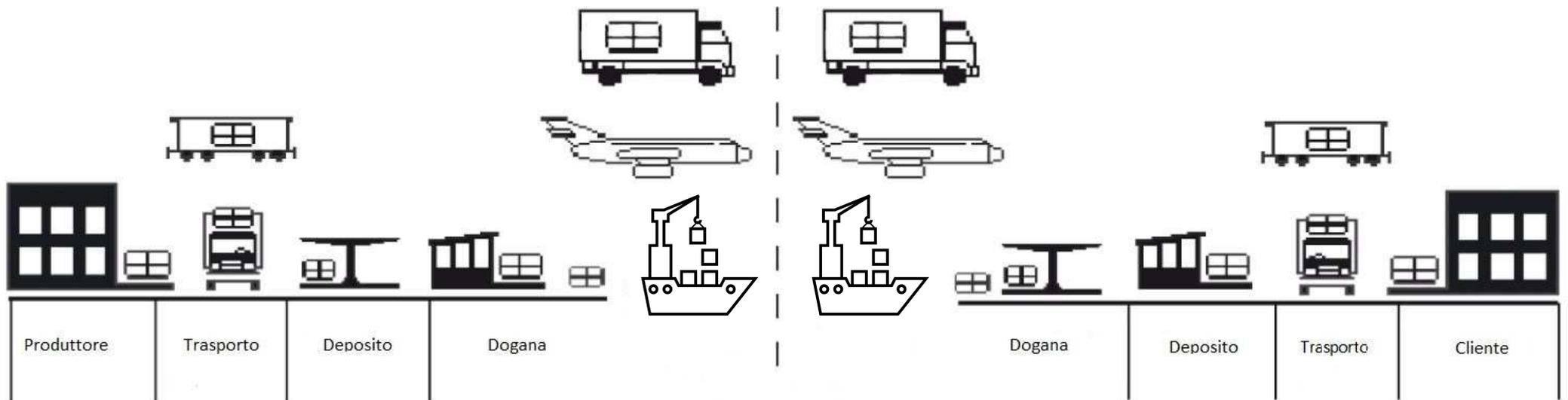


## *Premessa*

- Non si vuole commentare tutto il contenuto delle GDP delle sostanze attive ma solo gli aspetti che comportano una potenziale attesa nei confronti del produttore (o del distributore) della sostanza attiva.
- Un punto chiave nelle relazioni con il produttore di sostanze attive risiede nell'attribuzione delle responsabilità del trasporto, nonchè dell'importazione in territorio UE, laddove applicabile.
- In relazione al tratto coperto, vanno individuate le responsabilità di mantenere condizioni di trasporto idonee e curare gli aspetti GDP applicabili.

## Domande fondamentali

- Che tipo di termini di trasporto e passaggio di consegna sono stati concordati?
- Si tratta di una fornitura diretta, dal produttore di sostanza attiva al produttore del medicinale oppure esiste un passaggio intermedio attraverso un distributore/importatore?



D. Leg.vo 219, 24 apr 2006 - Art. 51, comma 1, lettera e)

- Il titolare dell'autorizzazione alla produzione è tenuto a

...

e) ... utilizzare solo sostanze attive prodotte secondo le norme di buona fabbricazione per le sostanze attive e **distribuite secondo le linee guida in materia di buona pratica di distribuzione delle sostanze attive**, in conformità alle direttive e alle raccomandazioni dell'Unione europea.



# GDP for APIs - Chapter 1, Scope

*Una precisazione iniziale ...*

1.3 These guidelines do not apply to intermediates of active substances.

→ Le EU GMP Parte II trattano aspetti di GDP per “**intermediates and APIs**”.

Si ritiene quindi che per gli intermedi valgano i requisiti GDP ivi specificati.

# GDP for APIs - Chapter 2, Quality System

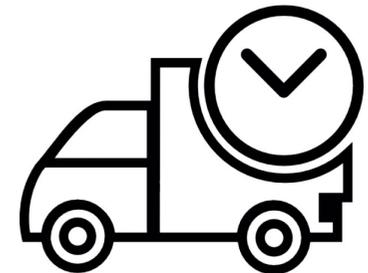
2.2 ... (*The Quality System*) should ensure that

(iii) - active substances are delivered to the right recipients **within a satisfactory time period**

→ la domanda che ci si pone è come rispettare questo requisito e quale può essere un periodo di tempo soddisfacente?

Su cosa si deve fondare?

Deve essere fatta una richiesta specifica alle funzioni di Acquisti e Logistica?



# GDP for APIs - Chapter 3, Personnel

2.2 The distributor should designate **a person** at each location where distribution activities are performed who should have defined authority and responsibility for ensuring that a quality system is implemented and maintained.

→ Occorre che la Parte responsabile dell'applicazione delle GDP abbia definito chi sia la Persona Responsabile e ciò deve essere noto al produttore del medicinale.



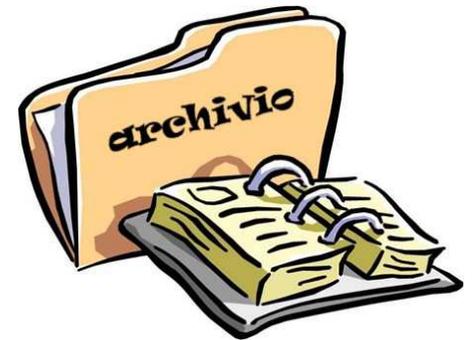
# GDP for APIs - Chapter 4, Documentation

4.8 Records should be retained for at least 1 year after the expiry date of the active substance batch to which they relate.

For active substances with retest dates, records should be retained for at least 3 years after the batch is completely distributed.

*(also in EU GMP Part II 6.13)*

→ E' importante che il produttore abbia definito in maniera accurata la **retest** oppure la **expiry date** (che deve essere chiaramente indicata sulle etichette dei contenitori e nel certificato di analisi), perchè questo può anche ingenerare confusione nei requisiti di conservazione della documentazione.



# GDP for APIs - Chapter 4, Documentation

4.9 Records should ensure **the traceability** of the origin and destination of products, so that all the suppliers of, or those supplied with, an active substance can be identified.



→ E' importante che la supply chain sia dimostrata in tutta la sua evidenza, anche alla luce del requisito dell'**Annex 16** delle EU GMP:

1.7.2 The entire supply chain of the active substance and medicinal product up to the stage of certification is documented and available for the QP (preferably be in the format of a comprehensive diagram ).

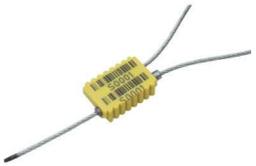
# GDP for APIs - Chapter 4, Documentation

- 4.9 ... Records that should be retained and be available include:
- (i) identity of supplier, original manufacturer, shipping agent and/or consignee;
  - (ii) address of supplier, original manufacturer, shipping agent and/or consignee;
  - (iii) purchase orders;
  - (iv) bills of lading, transportation and distribution records;
  - (v) receipt documents;
  - (vi) name or designation of active substance;
  - (vii) manufacturer's batch number;
  - (viii) certificates of analysis, including those of the original manufacturer;
  - (ix) retest or expiry date. *(also in EU GMP Part II 17,20)*



# GDP for APIs - Chapter 6, Operations

- 6.2 ... Deliveries should be examined at receipt in order to check that: (ii) all **security seals** are present with no sign of tampering  
*(also in EU GMP Part II, 7.20, 9.46)*



→ E' importante concordare con il produttore quale tipo di sigilli vengano impiegati, con quale numerazione, che deve essere riconciliata alla ricezione dei contenitori a magazzino.

Va da sè che devono essere sufficientemente robusti.

E' preferibile che siano "proprietary", per ridurre il rischio di falsificazione.

# GDP for APIs - Chapter 6, Operations

- 6.2 ... Deliveries should be examined at receipt in order to check that:  
(iii) labelling is correct, including **correlation** between the name used by the supplier and the in-house name, if these are different.  
*(also in EU GMP Part II, 7.20 )*



→ Si potrebbe provare a chiedere al produttore di adottare la denominazione presente nel proprio sistema ... *(ad es.*  
- acido 5-ammino-2-idrossibenzoico vs  
- acido 5-amminosalicilico vs  
- mesalazina)

# GDP for APIs - Chapter 6, Operations

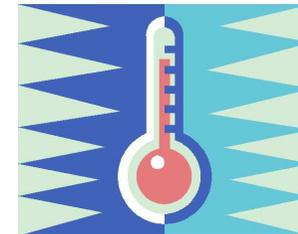
6.7 Active substances should be stored under **the conditions** specified by the manufacturer, *e.g.* controlled temperature and humidity when necessary ...

*(also in EU GMP Part II, 10)*

→ Il produttore deve aver condotto idonea valutazione della stabilità e deve richiedere condizioni di conservazione adeguate.

Perchè richiedere conservazione refrigerata quando il prodotto è stabile a temperature superiori?!

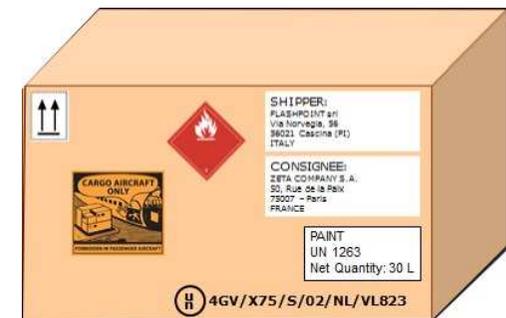
Occorrerà concordare con il produttore l'introduzione di *data logger* nel carico.



# GDP for APIs - Chapter 6, Operations

6.14 Active substances should be transported in accordance with **the conditions** specified by the manufacturer and in a manner that does not adversely affect their quality. Product, batch and container identity should be maintained at all times. All original container labels should remain readable.

→ Viene spontaneo attendersi che il produttore abbia condotto prove nelle quali le etichette sono rimaste in sede e non hanno perso le informazioni indicate.



# GDP for APIs - Chapter 6, Operations

6.12 Where storage or transportation of active substances is contracted out, the distributor should ensure that the contract acceptor knows and follows the appropriate storage and transport conditions.  
*(also in EU GMP Part II, 10.23)*

There **must** be a written contract between the contract giver and contract acceptor, which clearly establishes the duties of each party.



→ Il termine è perentorio.  
Possono bastare semplici “ordini”, al posto di un contratto? E il contratto è un documento a pura valenza commerciale?

# GDP for APIs - Chapter 6, Operations

6.12 The contract acceptor **should not subcontract** any of the work entrusted to him under the contract without the contract giver's written authorisation.

→ La situazione va presidiata perchè potrebbero esserci alterazioni della supply chain definita per la Persona Qualificata del produttore del medicinale.



## Il Quality Agreement

Come è facile immaginare, il Quality Agreement con il produttore e laddove applicabile con il Distributore si pone come strumento essenziale per chiarire tutte le attese reciproche per le attività da condurre e le relative responsabilità.



Grazie per l'attenzione

*GDP: le richieste dei produttori di  
farmaci ai produttori di API*

Danilo Ratti, Recordati