

# L'ATTIVITA' DI LABORATORIO IN AMBIENTE NORMATO

**GLP e GMP :  
due normative differenti?**

Luciano Gambini – Consulente GMP

- 
- LO SCOPO DELLE NORMATIVE GLP E GMP
  - IL SISTEMA DI QUALITÀ IN GLP E GMP
  - LE RESPONSABILITÀ
  - IL SISTEMA DI QUALITÀ NEI DUE AMBIENTI

**NON-CLINICAL SAFETY  
STUDIES**

**CLINICAL STUDIES**

**Good  
Laboratory Practice**

**Good Clinical Practice**



IMPs

**Good Manufacturing Practice**

PHASE I, PHASE II, PHASE III, PHASE IV

Commercial product

API for IMPs

## The Good Laboratory Practice

### REFERENCE REGULATION :

*THE OECD PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE (GLP)*

### SCOPE:

These principles of good laboratory practice should be applied to the non-clinical safety testing of test items contained in **pharmaceutical products, pesticide products, cosmetic products, veterinary drugs as well as food additives, feed additives, and industrial chemicals**. These test items are frequently synthetic chemicals, but may be of natural or biological origin and, in some circumstances, may be living organisms. The purpose of testing these test items is to obtain data on their properties and/or their safety with respect to human health and/or the environment.

Non-clinical health and environmental safety studies covered by the principles of good laboratory practice include work conducted **in the laboratory, in greenhouses, and in the field**.

## The Good Manufacturing Practice

### REFERENCE REGULATION:

*EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union  
Volume 4 - EU Guidelines to Good Manufacturing Practice  
Medicinal Products for Human and Veterinary Use*

### SCOPE:

The holder of a Manufacturing Authorisation must Manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Marketing Authorisation and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy.

<b>GLP</b>	<b>GMP</b>
<p>Good laboratory practice (GLP) is a quality system concerned with the organisational process and the conditions under which non-clinical health and environmental safety studies are planned, performed, monitored, recorded, archived and reported.</p>	<p>Good Manufacturing Practice is that part of Quality Assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the Marketing Authorisation or product specification.</p> <p>Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control.</p>



GLP	GMP
<p><b>General</b></p> <p><b>1. - (1) The test facility should have a documented quality assurance programme to assure that regulatory studies performed are in compliance with the principles of good laboratory practice.</b></p>	<p><b>Quality Assurance</b></p> <p>1.2 Quality Assurance is a wide ranging concept which covers all matters which individually or collectively influence the quality of a product. It is the total sum of the organised arrangements made with the object of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Assurance therefore incorporates Good Manufacturing Practice plus other factors outside the scope of this Guide.</p>



GLP	GMP
<p data-bbox="137 425 285 458"><b>General</b></p> <p data-bbox="137 525 542 1068"><b>(2) The quality assurance programme should be carried out by an individual or by individuals designated by and directly responsible to management and who are familiar with the test procedures.</b></p>	<p data-bbox="581 372 923 411"><b>Quality Assurance</b></p> <p data-bbox="581 425 1760 511">The system of Quality Assurance appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:</p> <ul data-bbox="581 525 1812 1068" style="list-style-type: none"><li data-bbox="581 525 1812 668">(i) medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice and Good Laboratory Practice;</li><li data-bbox="581 682 1760 768">(ii) production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practice adopted;</li><li data-bbox="581 782 1489 821">(iii) managerial responsibilities are clearly specified;</li><li data-bbox="581 835 1792 921">(iv) arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials;</li><li data-bbox="581 935 1760 1021">(v) all necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out;</li></ul> <p data-bbox="581 1035 710 1073">system.</p>





GLP	GMP
<p><b>(3) This individual or these individuals should not be involved in the conduct of the regulatory study being assured.</b></p>	<p><b>Quality Assurance</b></p> <p>(vi) the finished product is correctly processed and checked, according to the defined procedures;</p> <p>(vii) medicinal products are not sold or supplied before a Qualified Person has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products;</p> <p>(viii) satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the medicinal products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf life;</p> <p>(ix) there is a procedure for Self-Inspection and/or quality audit which regularly appraises the effectiveness and applicability of the Quality Assurance system.</p>

---

## **ATTIVITÀ**

---

**LE RESPONSABILITÀ  
LA QUALITY UNIT ALL'INTERNO DELLA  
ORGANIZZAZIONE  
LA GESTIONE DEL SISTEMA DI QUALITÀ**

Function	GLP	GMP
Ownership	Facility Management	Titolare della autorizzazione
Responsabilità per l'attività	Study Director	Qualified Person
Responsabilità per la "Produzione"	Principal Investigator	Capo della produzione
Qualità	Quality Assurance	Capo del Controllo Qualità
Archivio	Archivista	

---

**GLP**

---

**La funzione Quality Assurance è completamente indipendente dalle attività di cui deve assicurare la qualità**  
Nelle normative GLP non viene citato il Controllo Qualità

---

**GMP**

---

**La funzione di Quality assurance non è descritta nelle normative.**  
**In queste si cita sempre il Controllo Qualità**

**DOCUMENTAZIONE:**  
la gestione del sistema delle procedure

---

**GLP**

---

QAU non approva le SOPs,  
esegue un check di conformità  
alle normative  
Il sistema delle Sops è gestito  
dal responsabile della struttura

---

**GMP**

---

QAU approva ogni SOP  
Il sistema delle SOP è in genere  
gestito dalla QAU, dal  
mantenimento dell'archivio  
storico alla distribuzione delle  
copie autorizzate.  
Generalmente il QA contribuisce  
a redigere le SOPs assieme ai  
reparti

## DOCUMENTAZIONE: approvazione

---

### GLP

---

Lo Study Director è responsabile del contenuto scientifico presente sui report degli studi pre-clinici.

QAU è responsabile di eseguire i controlli necessari per assicurare che i risultati siano accurati e completi, che i raw data si riflettano esattamente nel report.

Inoltre deve verificare che i metodi, i materiali, le procedure e le osservazioni siano correttamente descritti

---

### GMP

---

La Qualified Person è responsabile di emettere il Certificato per l'autorizzazione all'uso del lotto – la QAU ha il compito di verificare la documentazione di pertinenza.

Attività :  
gestione materiali

---

**GLP**

---

Tracciare il materiale  
utilizzato, inclusi i test e i  
reference articles, data di  
ricevimento, data di  
scadenza, quantità  
ricevuta quantità  
utilizzata

---

**GMP**

---

Deve esistere un controllo  
molto stretto del materiale:  
dall'arrivo, ai controlli  
effettuati, fino al suo  
utilizzo

## Ambienti ed apparecchiature Lay out

GLP	GMP
<p>I criteri per progettare un lay out sono:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Prevenzione della cross contamination e del mix-ups;</li><li>• separazione delle differenti attività per assicurare una appropriate conduzione degli studi</li></ul>	<p><b>Principle</b></p> <p>Premises and equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. Their layout and design must aim to minimise the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross contamination, build up of dust or dirt and, in general, any adverse effect on the quality of products.</p>



Ambienti ed apparecchiature  
Lay out

---

**GLP**

---

Non devono essere  
qualificati  
Sotto programma di  
manutenzione e  
calibrazione

---

**GMP**

---

Ambienti,  
apparecchiature, sistemi  
devono essere  
qualificati per assicurare  
la corretta prestazione.

Ambienti, apparecchiature, strumenti di laboratorio:  
la calibrazione

---

**GLP**

---

Gli strumenti devono essere periodicamente ispezionati, puliti, mantenuti, e calibrati in accordo a specifiche SOPs.

---

**GMP**

---

La calibrazione per la strumentazione critica deve essere descritta in appropriate SOPs e deve essere disponibile un Calibration Master Plan

Computer systems :  
convalida

<b>GLP</b>	<b>GMP</b>
Richiesta , anche se la linea guida OECD non è così precisa nell'indicare le fasi di una convalida	Richiesta , ciclo completo di convalida  (URS, validation plan, IQ,OQ, PQ, validation report )

Controlli di laboratorio :  
la convalida dei metodi analitici

---

**GLP**

---

L normative GLP non  
trattano questo  
argomento

**GMP**

La convalida del metodo è  
essenziale per la qualità  
dei dati sia dal punto di  
vista scientifico che  
regolatorio

## Controlli di laboratorio: Contro-campioni

<b>GLP</b>	<b>GMP</b>
Un campione per scopi analitici deve essere conservato da ogni lotto di test article deve essere conservato per tutti gli studi ad eccezione degli studi brevi.	È obbligatorio conservare una appropriata quantità di campione di riserva per scopi analitici e di conferma della identità del confezionamento ( retention and reference samples)

## Quality management: audits

<b>GLP</b>	<b>GMP</b>
<p>Sono previsti 3 tipi di ispezioni:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- study-based inspections,</li><li>- facility-based inspections,</li><li>-process-based inspections.</li></ul> <p>Un requisito GLP : la audit è condotta "live", durante una analisi o una preparazione</p>	<p>Personnel matters, premises, equipment, documentation, production, quality control, distribution of the medicinal products, arrangements for dealing with complaints and recalls, and self inspection, should be examined at intervals following a pre-arranged programme in order to verify their conformity with the principles of Quality Assurance.</p>

Quality management:  
Controllo delle attività contrattate esternamente

---

**GLP**

---

Ispezione al sito

**GMP**

Ispezione al sito , Quality  
Agreement per definire le  
responsabilità

Quality management:  
deviazioni, oos , change control

---

**GLP**

---

Deviazioni dalle SOPs  
devno essere documentate  
e portate a conoscenza  
dello Study Director dal  
Principal Investigator.  
Nessuna necessità di  
eseguire e documentare  
indagini

---

**GMP**

---

È necessaria una SOP per  
descrivere il processo delle  
indagine le respnsabilità  
per le conclusioni



## Quality management: i reclami

---

**GLP**

Non previsto

**GMP**

Una specifica SOP deve descrivere le responsabilità per i reclami provenienti dai clienti esterni.

Quality management:  
Programma di assicurazione della qualità

---

GLP	GMP
Deve essere disponibile un piano per l'assicurazione della qualità	. Non previsto

---

## ELEMENTI DI BASE DI UN MODERNO SISTEMA DI QUALITÀ

- MANUALE DI QUALITÀ
- MIGLIORAMENTO CONTINUO
- SISTEMA GESTIONE AZIONI CORRETTIVE E PREVENTIVE
- PIANIFICAZIONE DELLA QUALITÀ
- REVISIONE DEL MANAGEMENT

ICH Q10 PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM NE È UN  
ESEMPIO

**L'approccio è leggermente differente ma i principi sono gli stessi**

**Un sistema di qualità completo in grado di dimostrare che ogni attività è sotto controllo**

# L'ATTIVITA' DI LABORATORIO IN AMBIENTE NORMATO

**IL SISTEMA DI GESTIONE DELLA  
QUALITÀ IN UN LABORATORIO DI  
ANALISI**

**Luciano Gambini – Consulente GMP**

- 
- COSA È UN SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITÀ
  - COME REALIZZARE UN SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITÀ
  - LE RESPONSABILITÀ
  - GLI STRUMENTI OPERATIVI

- Una struttura organizzativa
- Un Controllo della documentazione e dei records
- Il Personale
- I Laboratori, le apparecchiature, gli strumenti, i materiali

Gli strumenti operativi :  
il Quality Manual del laboratorio

Che cosa è :

È un documento nel quale vengono descritte

- Le attività del laboratorio
- Le responsabilità relative
- Come vengono gestiti i processi che influenzano la qualità delle analisi



Gli strumenti operativi :  
il **Quality Manual** del laboratorio

Come deve essere gestito:

- Approvato dal management
- Versione controllata
- Revisione annuale
- Conosciuto dal personale

**Introduction, Scope and Objectives of  
this Document**

## THE LABORATORY

Scope of the Quality

Objectives of the Quality Manual

Controlled Distribution of the Quality  
Manual**Organization and Responsibilities**

THE LABORATORY Organization

Management Responsibilities

Responsibilities of Quality Assurance

Manager and Staff

Responsibilities of Lab Managers and  
Supervisors

Responsibilities of Analysts

Financial Disclosure Form

Standards of Business Conduct

**Management System**

Quality Policy Statements

Management System Objectives

**Documents and Document****Control**

Documentation Hierarchy

Processes

Procedures and Work Instructions

Records .

Checklists, Forms, Templates,

Examples

Document Control

**Review of Requests, Tenders and****Contracts****Subcontracting of Tests and other  
Services**

---

**Purchasing Services and Supplies****Services to the Customer****Complaints****Control of Non-Conforming Testing  
and/or Calibration Work****Improvement****Corrective and Preventive Actions  
(CAPA)****Control of Records****Internal Audits****Management Reviews****Staffing and People Qualification**

Procedure

**Training Courses and Tools for Pre- or Self-  
Study**

Assessment Tools

**Accommodation and Environmental  
Conditions****Selection and Validation of Analytical  
Methods and****Procedures**

Method Selection

Validation of Methods Developed by THE  
LABORATORY

Verification of Standard Methods

Method Revalidation

Using Alternative Methods

Measurement Uncertainty

**Equipment and Computers**

Equipment Identification

Equipment Logs.

Qualification of Equipment Hardware

Off-the-Shelf Computer System Validation

Validation of Software Developed In-House

.Operation

Maintenance

Out of Service

Equipment Temporary leaving THE

LABORATORY

**Measurement Traceability****Reference Standards and Reference  
Material****Sampling****Handling of Test Items****Assuring the Quality of Test Results****Ongoing Performance Control of the  
Analysis System****Generating, Validating and Documenting  
Test Results****Handling Non-Conforming Test Results****Root Cause Analysis and Corrective and  
Preventive Action Plans****Testing and Reporting of Test  
Results****Testing****Reporting Test Results****Literature References****Attachments****THE LABORATORY Personnel****Document Master List .****Template and Example to****Document Training Requirements****Template to Document Training****Equipment List**

## La struttura organizzativa

- Gli organigrammi devono essere disponibili e non presentare conflitti di interesse
- Ogni individuo deve avere a sua disposizione una job description
- Ci deve essere un sistema per la supervisione delle attività e per il training del personale

# I CONTENUTI DI UN MANUALE DELLA QUALITÀ

---

## **Responsabilità manageriali**

Il management è responsabile di rivedere, approvare, supportare e comunicare le quality policies agli operatori

Queste includono :

- costruire un team per la revisione periodica del sistema di qualità
  
- ogni responsabile e/o supervisore deve assicurarsi che il sistema di qualità sia applicato correttamente nella propria area

# I CONTENUTI DI UN MANUALE DELLA QUALITÀ

---

## **Responsabilità del Quality Assurance**

Il servizio di Quality Assurance deve costruire e sviluppare il sistema di qualità ed assistere il Laboratorio nella gestione e corretto mantenimento dello stesso

Compiti specifici del Quality assurance sono :

- definire gli obiettivi di qualità del Laboratorio e sviluppare piani per raggiungere questi obiettivi
- gestire e partecipare alle audi tperiodiche per assicurare che il sistema di qualità sia applicato efficacemente
- addestrare e consigliare il management ed i supervisor sugli aspetti di qualità, sulle normative applicabili e sulle policies aziendali di qualità .
- partecipare alla elaborazione di soluzioni ai problemi sugli aspetti di qualità e verificare che siano le azioni previste siano realizzate

# I CONTENUTI DI UN MANUALE DELLA QUALITÀ

---

## Responsabilità del Quality Assurance

- Produrre rapporti sulle problematiche di qualità per il management
- Gestire le ispezioni di tipo regolatorio, supportare le azioni correttive e preventive se e necessario
- Revisionare le attività di qualifica e calibrazione iniziale e periodica della strumentazione
- Revisionare la documentazione, la sua archiviazione e la distribuzione delle procedure nel laboratorio
- Generare le procedure per le attività di qualità non specificatamente di laboratorio
  - Rivedere e approvare le procedure e la documentazione concernente aspetti di qualità per accuratezza e conformità alle normative .



# I CONTENUTI DI UN MANUALE DELLA QUALITÀ

---

## **Responsabilità del Quality Assurance**

- - Revisionare i dati analitici
  - Organizzare la revisione annuale del sistema di qualità
  - Gestire Manage le attività di qualifica dei fornitori
  - Gestire reclami.
  - Gestire le non conformità

# I CONTENUTI DI UN MANUALE DELLA QUALITÀ

---

## **Responsabilità dei Capi Laboratorio e dei Supervisor**

Questi devono assicurare l'applicazione delle procedure e delle policies di qualità nei laboratori..

Questi includono:

- Assicurare la conformità alle normative GMP
- Visionare la qualità tecnica delle attività eseguite nei laboratori
- Gestire il personale
- Assicurare che siano rispettate le procedure, gli standard applicabili, e le specifiche previste
- Redigere le job descriptions per gli operatori
- Assicurare la presenza delle necessarie risorse, qualificate dal punto di vista tecnico, per eseguire i compiti previsti
- Mantenere la documentazione prodotta in modo coerente con quanto previsto dalle policies aziendali

# I CONTENUTI DI UN MANUALE DELLA QUALITÀ

---

## **Responsabilità dei Capi Laboratorio e dei Supervisor**

- Assicurare che il Laboratorio sia dotato delle apparecchiature e dei mezzi necessari per eseguire le attività previste
- Pianificare l'analisi dei campioni ed assicurare il completamento delle analisi
- Fornire assistenza tecnica agli analisti per quanto riguarda la scelta del metodo appropriato
- Rivedere ed approvare i protocolli ed i report relativi ( es . Convadia metodi, stabilità)
  - Mantenere le Standard Operating Procedures (SOPs) per il laboratorio ed assicurarsi che siano sempre coerenti con I processi del laboratorio
- Pianificare la qualifica e la manutenzione iniziale e periodica delle apparecchiature
- Assistere gli analisti nella gestione degli out-of-specification, nelle indagini per le non conformità, e nella identificazione e realizzazione delle CAPA

# GLI STRUMENTI OPERATIVI

---

## IL PERSONALE

### LA DOCUMENTAZIONE

- Standard Operating Procedures
- I Protocolli
- Le specifiche
- I quaderni di laboratorio

### GLI AMBIENTI

- Sufficienti, puliti, in grado di evitare mix-up dei campioni
- Adeguate condizioni di illuminazione, temperatura e Umidità Relativa

### LA GESTIONE DELLE APPARECCHIATURE

- Qualifica
- Calibrazione
- Manutenzione Preventiva

### LA CORRETTA ESECUZIONE DELLE ANALISI

- Metodi Dei Analisi
- Revisione Della Documentazione
- Approvazione Dei Risultati

## LE AUTOISPEZIONI

## IL PERSONALE

- Sufficiente, con la necessaria qualifica scolastica e di esperienza
- Nessun conflitto di interesse
- Competenza assicurata per le attività svolte e per la gestione della documentazione relativa
- Lo staff deve essere periodicamente addestrato sulle normative e sulle tecniche in uso
- Deve essere eseguita una valutazione formale di accertamento della efficacia del training

## GLI AMBIENTI

- Dimensione adeguata, il progetto deve considerare gli aspetti di safety
- Adeguato grado di separazione delle attività
- Apparecchiature idonee per gli aspetti di sicurezza del personale e per le attività analitiche  
*Es., stabilizzatori di tensione*
- Locali di stoccaggio materiali e forniture con protezione adeguata contro le infestazioni, contaminazioni e/o deterioramenti

# GLI STRUMENTI OPERATIVI

---

## GLI AMBIENTI

- Aree separate per la ricezione dei campioni, stoccaggio e la preparazione dei campioni per prevenire contaminazioni o mix-up
- Stoccaggio in sicurezza delle sostanze pericolose
- Ambienti in accordo alle normative per la prevenzione degli incendi
- Area separata per la conservazione di acidi/basi concentrate

# GLI STRUMENTI OPERATIVI

---

## GLI AMBIENTI

- Aree separate per la conservazione dei campioni, controcampioni, reagenti, solventi, reference materials
- Aree di stoccaggio in condizioni controllate (frigoriferi, freezer)
- Accesso riservato al personale del laboratorio
- Ambienti idonei per il trasferimento di strumenti, apparecchiature, ecc.



## GLI AMBIENTI

- L'ambiente di laboratorio deve essere adeguato per non influenzare i risultati delle analisi
  - *Condizionati , non rumorosi, protetti da vibrazioni e disturbi elettromagnetici*
  - *Monitorare le condizioni ambientali*
- Good housekeeping

## GLI AMBIENTI

- Processes – **Standardise - Laboratories**

- Set All in Order

- Instil Discipline



## GLI AMBIENTI

- Processes – **Standardise - Laboratories**

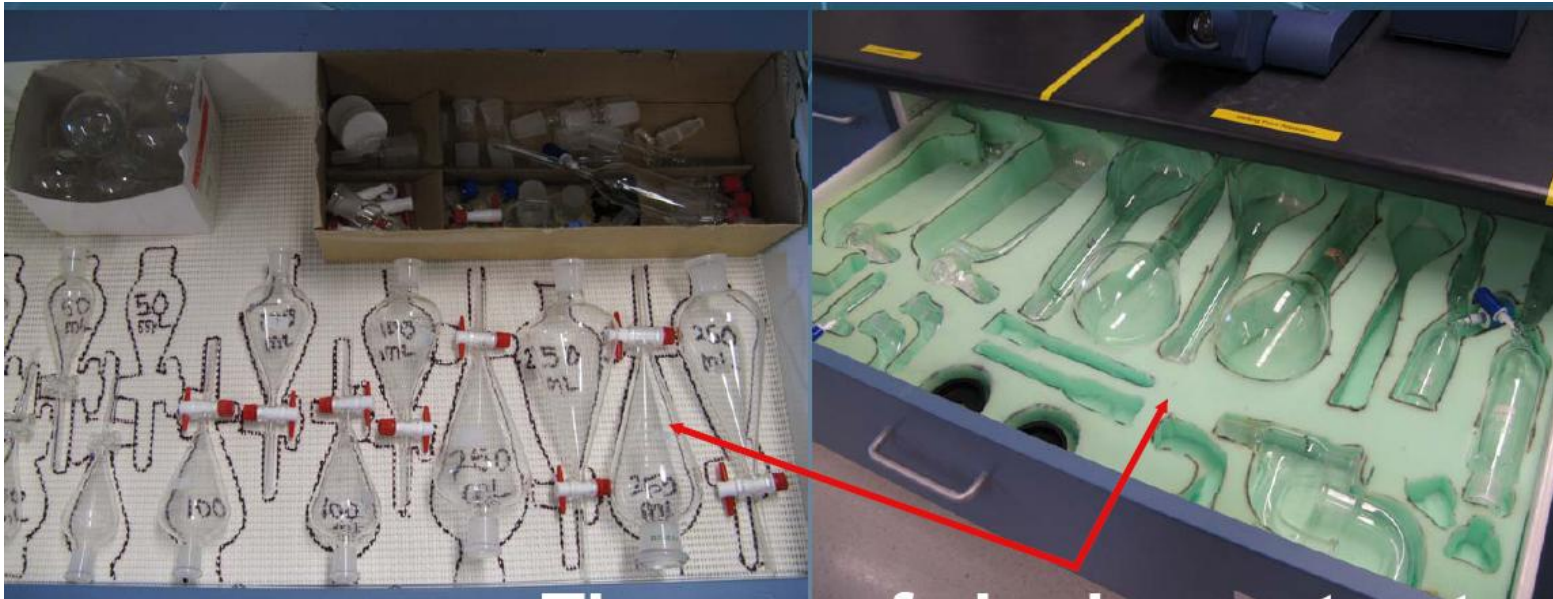
A place for  
everything

Visual labels



# GLI STRUMENTI OPERATIVI

Good housekeeping



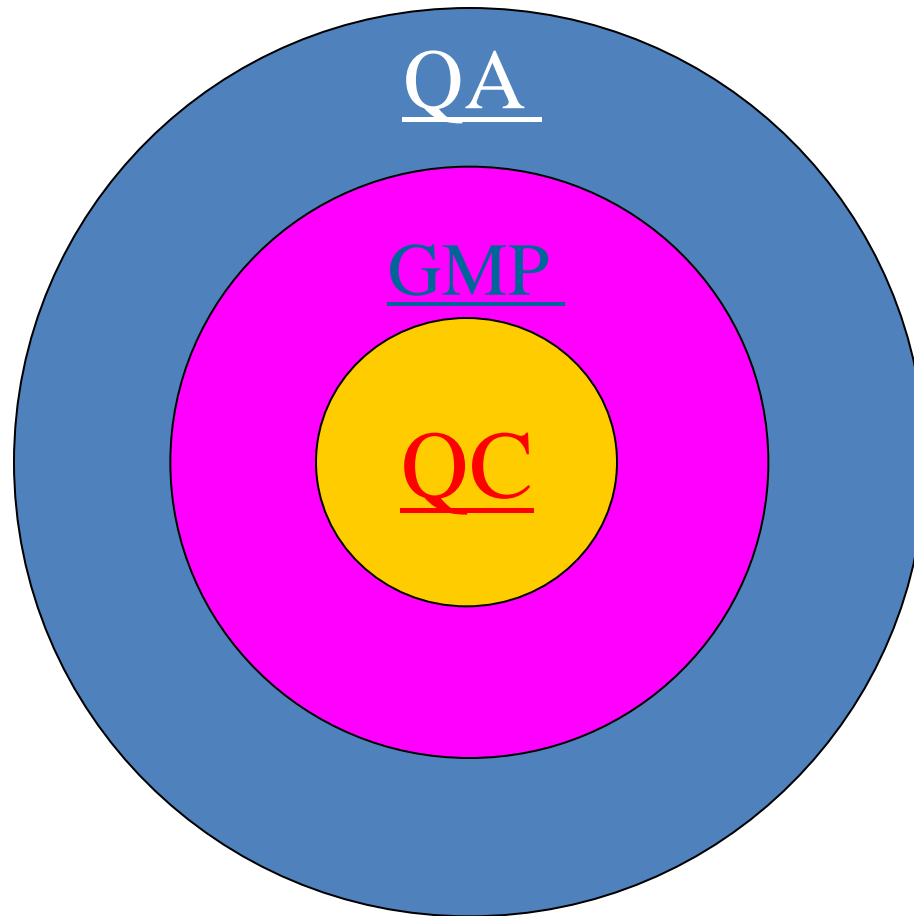
# CONCLUSIONI

---

il sistema di qualità descritto  
precedentemente è suggerito dagli standard  
internazionali iso  
che diventeranno sempre di più un punto di  
riferimento per ogni laboratorio di analisi

# QUALITY MANAGEMENT IN AMBITO FARMACEUTICO

---



# L'ATTIVITA' DI LABORATORIO IN AMBIENTE NORMATO

**la gestione della  
strumentazione**

Luciano Gambini – Consulente GMP

# goals

---

- Manage correctly the analytical instrumentation
- Provide the instrument with the tools for their maintenance and calibration
- Keep the history of the instrument



# The master list of the instruments

---

To keep accurate control,  
a master list of all equipment should be  
available in the lab,

As long as:

- The annual calibration plan
- The annual maintenance plan

And

Appropriate schedule of the interventions

# The master list of the instruments

---

Equipment number	Description	Serial numbers	Location/ Room	Validation info
A1001	HP 1100 series with <ul style="list-style-type: none"><li>• Iso pump</li><li>• Auto sampler</li><li>• Oven</li><li>• VW-Detector</li></ul>	G1567A G4589A G1678A G9867A	QALab 1	Not validated Needs to be validated
A1002	HP 1100 series with <ul style="list-style-type: none"><li>• Iso pump</li><li>• Auto sampler</li><li>• Oven</li><li>• VW-Detector</li></ul>	G2437A G3467A G7976A G2356A	QALab 1	Not validated Needs to be validated
A1003	HP 1100 series with <ul style="list-style-type: none"><li>• Iso pump</li><li>• Auto sampler</li><li>• Oven</li><li>• VW-Detector</li></ul>	G4598A G2231A G9188A G7894A	QALab 1	Not validated Needs to be validated
A1004	HP 1100 series with <ul style="list-style-type: none"><li>• Iso pump</li><li>• Auto sampler</li><li>• Oven</li><li>• VW-Detector</li></ul>	G5556A G4567A G7689A G9666A	DevLab 1	Not validated Needs to be validated
A1005	HP 1100 series with <ul style="list-style-type: none"><li>• Iso pump</li><li>• Auto sampler</li><li>• Oven</li><li>• VW-Detector</li></ul>	G4587A G3766A G8976A G7896A	QALab 1	Not validated Does not need validation because not used for any GxP work

# CALIBRATION

---

- To maintain the accuracy and precision of test equipment at all times.
- To ensure highest level of confidence in all measurement that affect materials disposition decision, with unbroken chain of traceability to national standard.
- To determine whether the equipment is still fit for its intended purpose.
- It is based on the comparison of a primary standard or instrument of known accuracy with another equipment (to be calibrated)
- It is used to detect, correlate, report or eliminate by adjustment of any variation in the accuracy of the equipment being calibrated.

# EQUIPMENT CLASSIFICATION

## Critical equipment:

- Direct measurement that affect the final product quality
- Measurement on critical process parameters in the process specification

## Non critical equipment:

- Indirect measurement that will not directly affect the final product quality
- Shall be maintained based on company maintenance schedule

# CALIBRATION INTERVAL

Depending on:

- Classification of Critical or non-critical
- Usage (light or heavy usage)
- Handling (light or heavy handling)
- Manufacturer's recommendation
- Reference to NIST or accreditation body guideline for a specific measurement system

# CALIBRATION RESULT

- Traceable to National or International standard
- Measurement standard to be specified with validity period
- Conclusion made on the validity of calibration
- Certificate to be reviewed by authorize personnel

# VERIFICATION

- Applicable to equipment that cannot be calibrated (adjustment, correlation, etc)
- Verification against measurement standard with correction factor documented
- Actual reporting of result shall include the correction factor
- Temperature correction factor “- 2 °C”.
  - Measured value: 24<sup>0</sup> C
  - Reported value = 24<sup>0</sup> C - 2<sup>0</sup> C = 22<sup>0</sup> C

# OUT OF CALIBRATION

- Remove equipment from use
- Out of Calibration Investigation to be carried out to determine the source of inaccuracy
- Evaluate the impact of OOC result on the final product quality and other previously measured data
- All investigation findings should be documented



# CALIBRATION RECORDS

- Calibration Master Plan
  - Include the control of all critical measurement equipment that contain the following details
    - Name
    - Identification by model # and serial #
    - Location
    - Owner/Responsible
    - Calibration Frequency
    - Calibration due date
- Calibration Certificate
- Calibration Procedure

# CALIBRATION CERTIFICATE

- Name and address of contracted calibration laboratory
- Name and address of client
- Description and identification of item calibrated
- Environment conditions when calibration was made
- Date of receipt of instrument, date of calibration and date of next calibration
- Calibration method
- Result of calibration
- Signature and title of person responsible for the calibration
- External calibration contract shall be awarded to Accredited by the nation institution



# CALIBRATION IDENTIFICATION

- Status of equipment calibration shall be available and affixed to the equipment where applicable.
- Equipment identification shall bear the following information:
  - ✓ name of equipment
  - ✓ serial no.
  - ✓ date calibrated
  - ✓ status
  - ✓ schedule of next calibration and
  - ✓ initial/signature of the person who performed the calibration

# MAINTENANCE

<b>Item</b>	<b>Explanation</b>
EM	Equipment Maintenance
Equipment owner	The person having overall responsibility for the equipment.
Equipment maintenance program	Defines the company's approach for equipment maintenance. . It establishes requirements for performing maintenance. The program is documented in the equipment maintenance master plan.
Planned maintenance	Maintenance that is scheduled before is is performed
Unplanned maintenance	Maintenance that is performed without prior planning based on an immediate need, e.g., if a piece of equipment has failed or is likely to fail.

# LOGBOOK

A logbook should be built up  
To document the entire history of  
the document:

- Activities (analysis list)
- Qualification
- Calibration
- Maintenance (planned –unplanned)
- Movings
- Changes -upgrading

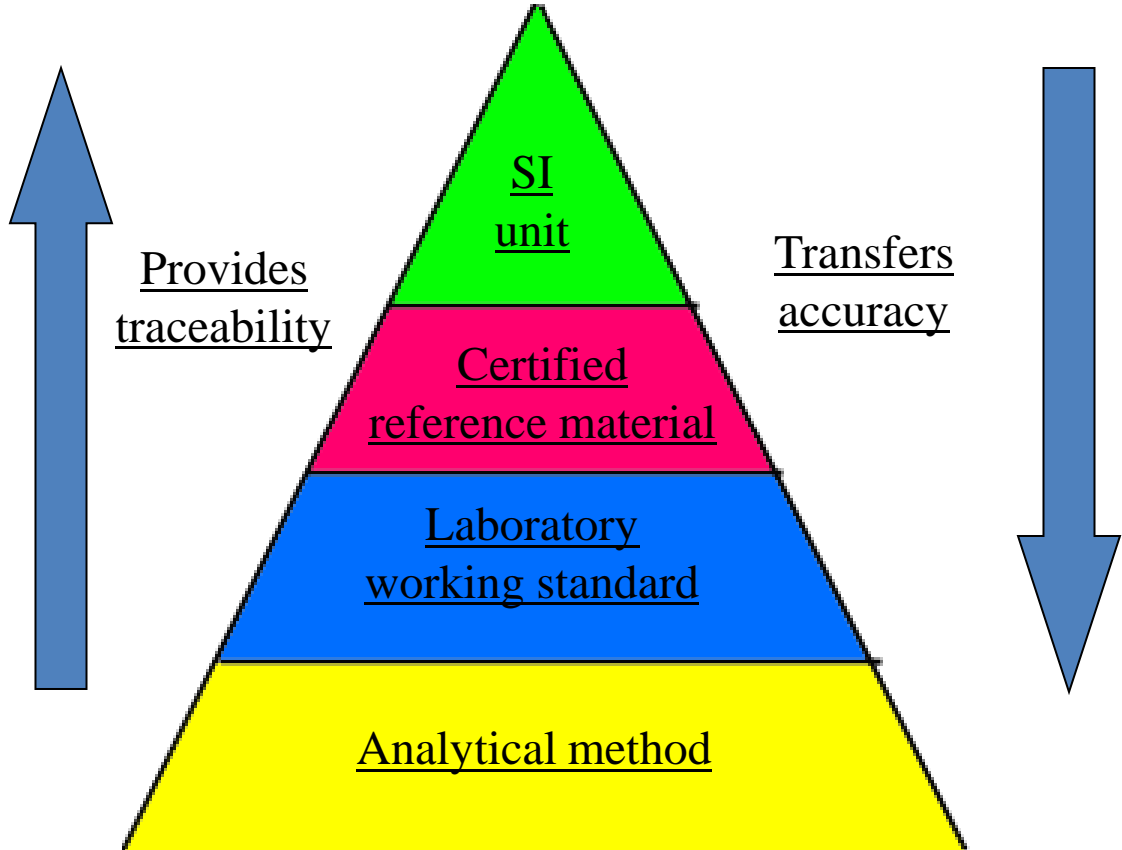
# L'ATTIVITA' DI LABORATORIO IN AMBIENTE NORMATO

**gli standard di riferimento**

Luciano Gambini – Consulente GMP

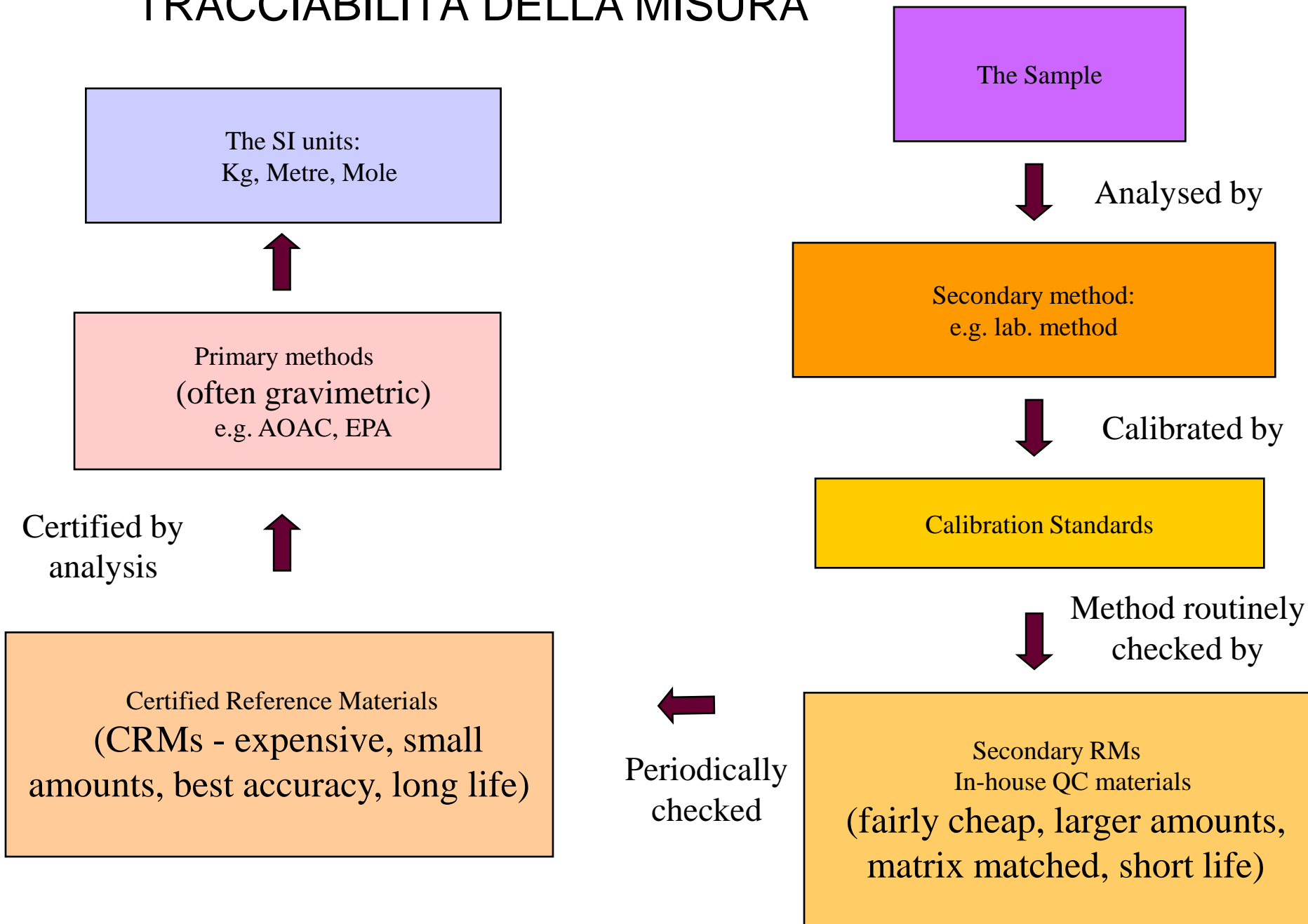
- Comprendere il significato della tracciabilità degli standard
- Classificare i materiali di riferimento
- Gestire i materiali di riferimento

In an absolute sense, the 'true' value can be defined only as being that value directly traceable to the base system of measurement (SI) or their derivatives - ie: to national or international standards via **an unbroken chain of comparisons**





# TRACCIABILITÀ DELLA MISURA



# Reference materials & check samples



INTERNAL  
QC SAMPLES

Internal QC samples are prepared and quantity values of target components are checked against CRMs

CERTIFIED REFERENCE  
MATERIALS (CRMs)

SAMPLES  
SUPPLIED FOR  
PROFICIENCY  
TESTING

An accredited laboratory has to prove its performance by routinely analysing samples supplied by an independent laboratory

# REFERENCE STANDARDS

Reference standards possono essere:

- compendial
- noncompendial

## **Compendial (primary):**

Pharmacopeias such as the United States Pharmacopeia (USP), European Pharmacopoeia (EP), or Japanese Pharmacopoeia (JP)

Nationally recognized standard institutions such as the National Institute for Standards and Testing (NIST).

## **Noncompendial (secondary):**

The user (custom manufactures or synthesizes the reference standard) Contract manufacturer Companies such as chemical suppliers.

# REFERENCE STANDARDS compendial

I Reference Standards di farmacopea sono:

- Campioni altamente caratterizzati
- Adeguati per l'uso previsto
- Esplicitamente previsti in molti test di farmacopea
- Forniti per la esecuzione dei test previsti dalla farmacopea

Cosa non sono i Ref

Standard di farmacopea: :

- Medicines
- Validi per non-compendial test

la possibilità di usarli per altri scopi deve essere valutata dall'utilizzatore

# REFERENCE STANDARDS compendial

The label text on a Reference Standard provides the user with directions on its proper use.

A Reference Standard may be used as follows:

- As-is, without any prior treatment or correction for volatiles
- Immediately after prior drying
- With a correction for water content or LOD determined on a separate portion of the material

# REFERENCE STANDARDS

## Non compendial

### *Noncompendial.*

Applicants that use proprietary materials will find that primary standards are not typically available through compendial sources.

As a result, noncompendial (secondary) reference standards require characterization and, thus, reference-standard development and qualification programs need to be implemented.

Materials can be developed or purchased from chemical-supply companies for use as in-house secondary reference standards even when compendial reference standards are available. In such instances, the secondary reference standard should be qualified against the compendial reference standard.

# REFERENCE STANDARDS

## Non compendial

Reference-standard materials can be broadly categorized as such:

- Assays—used to determine potency for active pharmaceutical ingredients (APIs) and salts
- Degradation products—used to identify and possibly to quantitate degradation products
- Process impurities—used to identify and possibly quantitate process-related compounds
- Resolution—used to determine assay performance or impurity method
- Metabolites—used to identify and possibly to quantitate substances generated through a metabolic process.

## REFERENCE STANDARDS

### Non compendial

The level of characterization depends on the intended use of the reference standard.

For example, a reference standard used to determine potency requires full characterization and qualification.

A reference standard used as a resolution component or identification requires less discerning analyses.



## REFERENCE STANDARDS

### Non compendial

- Reference-standard materials that are synthesized by the user or supplied by a contract manufacturer or secondary company must be characterized
- . Both the reference standards and drug substance may be synthesized initially using the same process.

The reference standard should be of the highest purity possible; the drug substance may require further purification to become a reference standard (additional purification steps used for a drug substance should be fully described and included in any regulatory filing).

# REFERENCE STANDARDS

## Non compendial

The integrity of reference standards must be proven for products that are used in registration applications, commercial releases, stability studies, or pharmacokinetic studies.

FDA requires reference standards to be of the "highest purity that can be obtained through reasonable effort" and to be "thoroughly characterized to assure the identity, strength, and quality" .

This requirement is meant to ensure that the product being evaluated is accurately tested to determine the amount of API present and to classify and identify related substances, process-related impurities, and degradation products.

# REFERENCE STANDARDS

## Non compendial

### *Initial qualification and requalification.*

#### Initial characterization

of the reference standard should include a full suite of analytical tests.

#### Requalification at subsequent points

may include a reduced suite of analysis, depending on initial results.

It is recommended that a three-tiered approach be adopted to avoid interruption in stability or clinical programs.

# REFERENCE STANDARDS

## Non compendial

**Table I: Types of reference-standard material compared with recommended qualification.**

Reference standard type	Specificity	Linearity	Range	Accuracy	Precision				Detection limit	Quantitation limit	Robustness	System suitability
					Ir	Ar	Ip	R				
Assay	X	X	X		X	X			X	X		X
Degradation product*	X											
Process impurity	X											
Resolution	X											
Metabolite	X	X	X		X	X			X	X		X

\*Assumes used for identification only. If quantitation is to be based on the response of the reference-standard material, then qualification should follow the same suite as assay.

Ir is injection reproducibility, Ar is analysis repeatability, Ip is intermediate precision, and R is reproducibility.

### *Distribution and control.*

Reference-standard materials are often expensive to manufacture and are generally of limited supply. It is important, therefore, to consider how the material will be stored, distributed, and controlled. Once the storage conditions are ascertained, the reference-standard material should be monitored continually using a suitable environmental monitoring system. It is advisable to store the material in at least two different locations in case there is a prolonged excursion from the storage condition. The material should be stored in a secure environment with controlled access and distribution.

standard di riferimento :  
Esempio Di Classificazione Durante Lo Sviluppo

- **Materiale Autentico (Authentic Material).** Le sostanze che derivano da campioni di principi attivi preparati in laboratorio, oppure provenienti da un lotto pilota, e rappresentano prodotti ancora in fase di ricerca e sviluppo.
- **Primary Development Reference Standards.** Sono sostanze preparate con un elevato grado di purezza, uguale o superiore alla normale possibile produzione. Dopo completa caratterizzazione analitica (conferma della struttura, purezza ecc.) sono usati nei laboratori di analisi.  
Tipicamente un Primary Development Reference Standard deve essere in specifica per tutti i tests; é comunque ammesso un valore fuori specifica se ininfluenza per l'uso e ben documentato.

standard di riferimento :  
Esempio Di Classificazione Durante Lo Sviluppo

*Caratterizzazione analitica*

L'identità di un Materiale Autentico deve essere definita ed il campione caratterizzato dal punto di vista strutturale e quali/quantitativo facendo riferimento alle opportune tecniche analitiche. Ad esempio, per le determinazioni in oggetto si possono applicare alcune delle tecniche sotto riportate:

- strutturale: analisi elementare, spettri  $^1\text{H-NMR}$  e  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS, IR, UV-Vis, potere rotatorio  $[\alpha]_D$
- quantitativo (titolo e purezza %): determinazioni analitiche quali HPLC, ROI, KF, TGA, solventi residui, NMR quantitativo, titolazioni potenziometriche ed in generale di questi tests vengono effettuati - in entrambi i casi - quelli dai quali si prevede di ottenere un risultato significativo.

*Documentazione analitica*

Al termine della caratterizzazione analitica ogni Materiale Autentico viene dotato della seguente documentazione:

- profilo di caratterizzazione analitica (rapporto di analisi)

standard di riferimento :  
Determinazione Del Valore Della Strength

$$\text{. strength \%} = (100\% - \%RI - \%RS - \%W - \%OV)$$

Il valore della strength % viene calcolato sottraendo da 100 i valori percentuali relativi ad acqua (%W), residuo inorganico (%RI), solventi residui (%OV) e sostanze correlate (%RS)

Nota : %W e %OV possono essere sostituiti dalla perdita all'essiccamento (TGA) ed in questo caso si avrà per il calcolo della strength :

$$\text{strength \%} = (100\% - \%RI - \%RS - \%TGA)$$

Per le sostanze in forma salina, contenenti cioè un controione, questo deve essere determinato con tecniche opportune (es. IEC) ed infine, nel caso di sostanze otticamente attive (enantiomeri) si deve anche riportare il valore delle impurezze chirali (%CI) presenti.



## standard di riferimento : GESTIONE

### *Ripartizione*

Ogni Materiale Autentico viene infine o stoccato come quantità totale o ripartito in flaconcini di vetro scuro; le pesate devono essere effettuate in glove-box ad umidità controllata e sui flaconcini ermeticamente chiusi devono essere apposte etichette riportanti il codice interno, il numero di lotto, la quantità in essi contenuta e, preferibilmente, la strength sul prodotto “tal quale” e la data di rianalisi;

### *Conservazione e scadenza*

I Materiali Autentici sono generalmente conservabili nelle condizioni determinate in base alla loro stabilità chimica ed igroscopicità a temperature variabili tra quella ambiente, 2-8°C (frigorifero) e preferibilmente a temperature inferiori a – 15°C (congelatore) al riparo dalla luce. La data di scadenza dovrebbe quindi essere determinata sulla base dei dati precedenti e disponibili, ma per gli standards per i quali la stabilità non é stata ancora definita dovrà esserne assegnata una più ravvicinata, prefissata in sei mesi (massimo) a –20°C circa

standard di riferimento :  
conclusioni

Gli standard di riferimento sono  
essenziali per ottenere dei risultati  
analitici affidabili.

La loro produzione, la loro  
caratterizzazione e la loro gestione deve  
essere affidata a personale competente e  
per questo debitamente addestrato

# **L'ATTIVITA' DI LABORATORIO IN AMBIENTE NORMATO**

**Convalida Dei Sistemi Computerizzati  
Dedicati Agli Strumenti Analitici**

**Luciano Gambini – Consulente GMP**

The OECD GLP Principles and OECD Consensus document No.10 define validation as

*“The demonstration that a computerised system is suitable for its intended purpose”*

The validation process provides a high degree of assurance that a computerised system meets its pre-determined specifications

*“All computerised systems used for the generation, measurement or assessment of data intended for regulatory submission should be developed, validated, operated and maintained in ways which are compliant with the GLP Principles”*

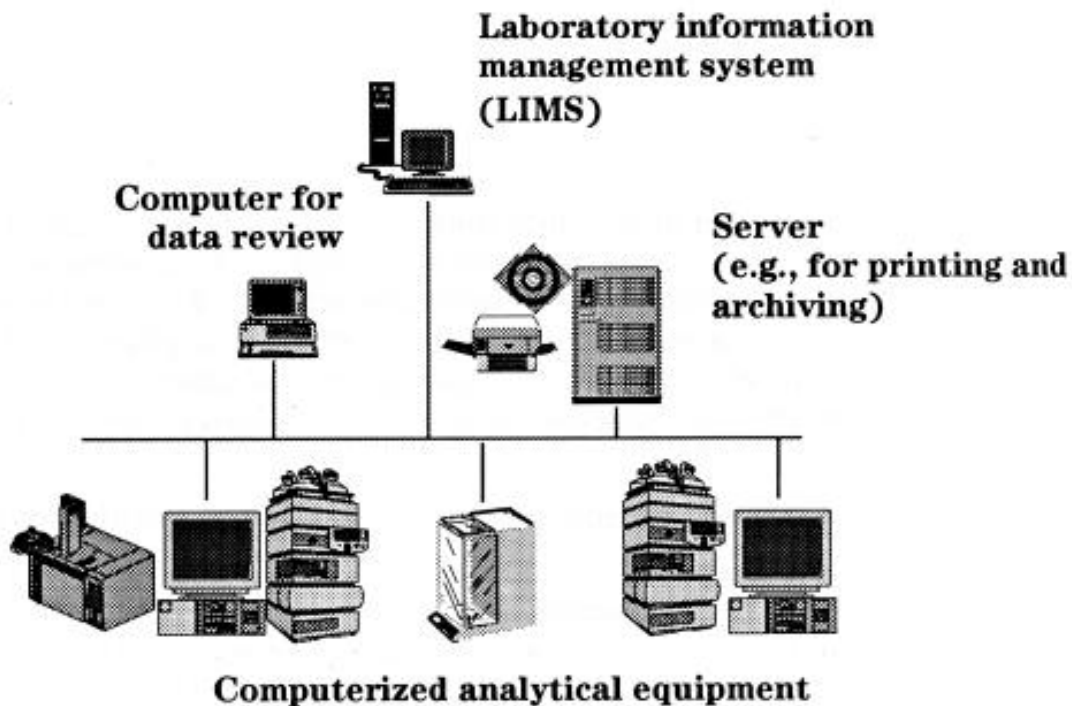
Computerised systems delivering supporting data (e.g. temperature and humidity) for GLP studies should also be considered.

<b>Definition</b>	<b>No calibration function Framework/layered software</b>
<b>Examples</b>	<b>Calculator, microscope, photo or video camera, standard office PC, Microwave, etc. Operating system (e.g. Windows, Linux, Unix) network software, security software (virus check, firewall), application software (Word, Excel), data base software (e.g. Oracle, Access)</b>
<b>Action</b>	<b>None</b>
<b>Documentation</b>	<b>Inventory list, system description</b>

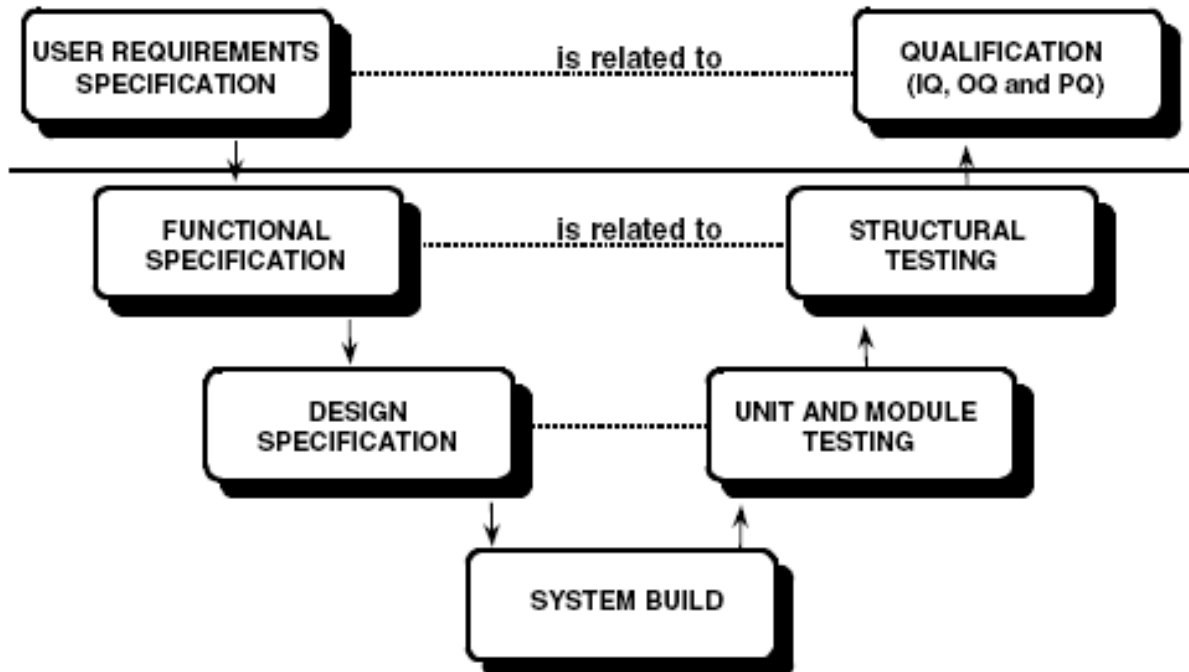
<b>Definition</b>	<b>Small part of software Restricted customisation</b>
<b>Examples</b>	<b>pH-meter, oxidizer, incubator, titration processor, colorimeter, thermo hygrograph, balance, particle sizer, UV/VIS spectrometer, liquid scintillation counter, TLC analyser, AAS, micro plate counter, image analyser, polarimeter, etc</b>
<b>Action</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>System SOPs (for use, maintenance, function control test)</b></li><li>• <b>Calibration</b></li><li>• <b>Function control test</b></li></ul>
<b>Documentation</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Logbook / change control log file</b></li><li>• <b>User training</b></li></ul>

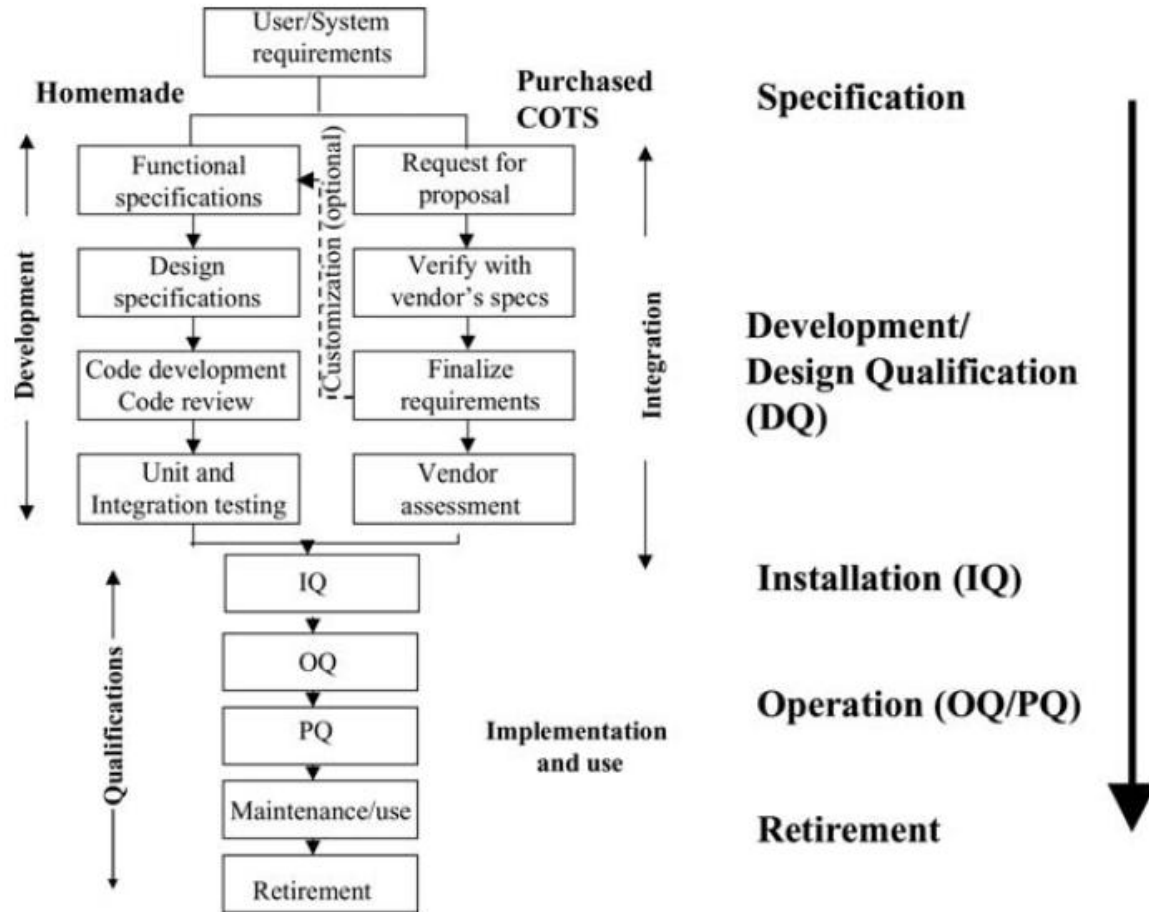
<b>Definition</b>	<b>Extended amount of functionality software Extended customisation</b>
<b>Examples</b>	<b>LIMS, automated sample processing systems, liquid chromatograph (LC, HPLC), gas chromatograph (GC) including auto sampler and detection systems (UV, VIS, IR, MS, NMR, radioactivity or fluorescence monitor, etc.), biological analyser, ECG, etc..</b>
<b>Action</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Validation</b></li></ul>
<b>Documentation</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>User requirement specification</b></li><li>• <b>Risk assessment</b></li><li>• <b>Validation plan and report</b></li><li>• <b>System description</b></li><li>• <b>Logbook / change control log file</b></li><li>• <b>System SOP's (for use, maintenance, function control test)</b></li><li>• <b>User education</b></li></ul>





## The V- Model





## GAMP CLASSIFICATION

Item	Explanation
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice (Forum). The GAMP Forum exists to promote the understanding of the regulation and use of computer and control systems within the pharmaceutical manufacturing industry.
GAMP Category 3	Standard software package. All applications problems are solved with standard functions. However, typically not all available functions are exercised by the user's application.
GAMP Category 4	Configurable software package. Provides standard interfaces and functions that enable configuration of user specific applications.
GAMP Category 5	Custom software package. Developed to meet specific needs of an application. Custom software may be a complete system or add on to a standard package. Custom software may be developed and supported in-house or by an external supplier.
Standard Function	Function that comes with software GAMP Category 3.
Critical Requirement	Requirement that the user determines to be critical for the effective use of the system.

The validation plan should be an approved document, which describes

- the activities
- the responsibilities
- The documentation to be drawn up during IQ, OQ and PQ

The validation plan should be in the form of a study plan and should be prepared and approved prior to conducting the tests.

- **The users formally compile all requirements in a document called user requirement specifications.**
- **These user requirements contain scientific, business, regulatory, safety, performance and quality aspects of the future system.**

**During the process of defining the user requirement specifications it is necessary to differentiate between essential and desirable requirements. The essential requirements for the intended purpose should be unequivocal and testable.**

**Installation Qualification (or system installation testing) builds upon the system design specifications.**

**It shows that the system has been properly installed in the user's environment and that all components are operative.**

**This qualification can be performed by the vendor in cooperation with the user, if applicable.**

**Generally, 20% of system functions cover 80% of the functional needs in daily use.**

**Therefore, testing of all the system functions in the Operational Qualification (OQ) phase is not deemed necessary.**

**It is recommended that a risk assessment of the functional specifications be performed.**

**This functional risk assessment shows which functions are essential and important for the intended use of the computerised system.**

**The extent of OQ testing for each function is based on the outcome of the functional risk assessment.**



**Operational qualification has the aim of demonstrating that all functions needed for the intended purpose are available and operate reliably in the user's environment.**

**This additional qualification at the user's site can be performed by the vendor and/or user, if applicable.**

**The aim of the performance qualification is to demonstrate that a computerised system is suitable for its intended purpose in the user's own environment as defined in the URS.**

**The user requirements should be tested in the PQ phase to cover the overall business use (use cases) of the system in the daily routine.**

## **Operation**

**In addition to the User Manual, an SOP should describe how the computerised system will be used for its intended purpose**

## **Security**

**Two levels of security should be addressed:  
Physical security of the system (e.g. locked server room).  
Logical security of the system (e.g. UserID, password)  
including user rights**

## **Problem log**

**This should describe measures how to document and solve problems encountered during routine operation of the system. Reference to change management procedures should be taken into account.**

## **Maintenance**

**Regular and preventive maintenance should be described**

## **Change control**

**Changes to the computerised system, except regular and preventive maintenance, should be evaluated for their potential impact on the validation status. The procedure how to perform a change control should be described.**

.

## **Backup and restore**

**Procedures for backup of the application and data should be defined including their frequency, period of retention for backup copies, the method and responsibility for periodic backups, and the process of restoration**

## **Periodic testing**

**The system needs to be monitored regularly for correct operation including device checks.**

**Basic functionality testing should be performed on a regular basis**

## **Software development**

**If software is developed by the user or an internal IT group, standards for software design, coding, testing and versioning should be defined and should refer to a commonly acknowledged software development life cycle model**

## **Contingency plan and disaster recovery**

**A contingency plan should specify procedures to be followed in case of system breakdown or failure. A detailed plan for disaster recovery should be available.**

**Tests should be carried out and results thereof should be documented**

### **Archiving and retrieval**

**Procedures should describe how and where documents, software and data are archived, including the period of retention, retrieval mechanism, readability, and storage conditions**

### **Quality Assurance Procedures**

**how QA will review and inspect the system life cycle and the IT-infrastructure in a GLP-regulated environment.**

**Enjoy your job with a validated computer system**



# L'ATTIVITA' DI LABORATORIO IN AMBIENTE NORMATO

**la esecuzione delle analisi**

Luciano Gambini – Consulente GMP

# Le fasi preliminari

---

## Prima di procedere all'analisi occorre

- **m**unirsi del metodo analitico , versione in vigore  
Gestione delle copie : es., può essere usata fino ad 1 mese dal giorno stesso della data di stampa riportata.
- **a**ssicurarsi che la strumentazione sia in perfetto stato di manutenzione , qualificata e correttamente tarata  
Controllare le etichette di status
- **u**tilizzare, se previsto dal metodo, uno Standard di riferimento (Working Standard oppure, nel caso non fosse ancora disponibile, un lotto di materiale caratterizzato e possibilmente a titolo noto).
- **i**ndividuare le bilance adatte alle pesate che devono essere eseguite

# Le fasi preliminari

## Criteri di scelta del metodo

Scopo	Parametro da analizzare	Criterio di maggiore importanza per la scelta
Per Active Pharmaceutical Ingredient (API)	<ul style="list-style-type: none"><li>•Identità</li><li>•Purezza</li><li>•Determinazione delle sostanze correlate (impurezze)</li> <li>•Prove di stabilità</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• specificità</li><li>• specificità, accuratezza</li><li>• specificità, selettività, limite di determinazione/quantizzazione molto basso</li><li>•Stability indicating</li></ul>
Per il Prodotto Finito	<ul style="list-style-type: none"><li>•Identità</li><li>•Controlli di processo</li><li>•Titolo</li><li>•Uniformità di contenuto</li><li>•Determinazione delle sostanze correlate (impurezze)</li><li>•Prove di stabilità</li><li>•Determinazione della velocità di dissoluzione</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• specificità</li><li>• accuratezza</li><li>• accuratezza, precisione</li><li>• accuratezza, precisione</li><li>• specificità, selettività</li><li>•Stability indicating</li><li>• accuratezza, precisione, linearità</li></ul>

# Le fasi preliminari

---

## Criteri di scelta del metodo

Scopo	Parametro da analizzare	Criterio di maggiore importanza per la scelta
Altro	<ul style="list-style-type: none"><li>•Determinazione dei residui di API sulle apparecchiature di processo dopo pulizia</li><li>•Solventi residui</li><li>•Starting materials per API</li><li>•Intermedi di sintesi</li><li>•Catalizzatori (metalli pesanti)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• limite di quantizzazione molto basso</li><li>• specificità</li><li>• specificità</li><li>•Specificità</li><li>• limite di quantizzazione adeguato</li></ul>

# Le fasi preliminari

---

## Criteria di scelta del metodo

Il metodo di analisi deve essere  
Fit for use  
Affidabile per l'obiettivo prefissato

La scelta deve avvenire su base:

- tecnica
- di efficienza nell'uso di tempi e risorse
- in grado di dare le risposte in maniera tempestiva

Esempi:

- controlli di processo: risposte certe considerando le necessità produttive
- uniformità di contenuto: metodo UV meno costo rispetto ad un metodo HPLC, performance di qualità confrontabili

## < 41> WEIGHTS AND BALANCES

Pharmacopeial tests and assays require balances that vary in capacity, sensitivity, and reproducibility. Unless otherwise specified, when substances are to be “accurately weighed” for *Assay*, the weighing is to be performed with a weighing device whose measurement uncertainty (random plus systematic error) does not exceed 0.1% of the reading. Measurement uncertainty is satisfactory if three times the standard deviation of not less than ten replicate weighings divided by the amount weighed, does not exceed 0.001.

# LA PESATA

---

<b>Nominal Quantity to be weighed</b>	<b>Recommended Balance</b>	<b>Nominal Accuracy obtained</b>
0.01 g	Micro (6-figure)	0.000001 g (0.01 %)
0.1 g	Analytical (5-figure)	0.00001 g (0.01 %)
1 g	Analytical (4-figure)	0.0001 g (0.01 %)
100 g	Top-pan (2-figure)	0.01 g (0.01 %)

# LA PESATA

## Risoluzione Bilancia Dual-Range

0 - 80g Risoluzione 5 digit

81 - 220g risoluzione 4 digit

## DETERMINAZIONE DELLA PESATA MINIMA ESEMPIO

## Riproducibilità Bilancia

<b>1</b>	50,00	500,02	5000,04
<b>2</b>	50,01	500,01	5000,02
<b>3</b>	50,00	500,02	5000,03
<b>4</b>	49,99	500,01	5000,01
<b>5</b>	50,01	500,00	5000,02
<b>6</b>	50,01	500,01	5000,03
<b>7</b>	50,00	500,02	5000,02
<b>8</b>	49,98	500,03	5000,03
<b>9</b>	49,99	500,00	5000,04
<b>10</b>	49,99	500,01	5000,04
<b>Media</b>	49,998	500,013	5000,028
<b>DS</b>	0,010328	0,009487	0,010328
<b>RSD%</b>	0,020657	0,001897	0,000207

<b>Intervallo accettabilità pesata secondo USP</b>		500,0414	5000,0589
<b>x±3S</b>	50,02898387	6	8
		500,0073	5000,0273
	49,93602979	1	8
<b>Incertezza USP</b>		0,028460	0,0309838
	0,030983867	5	7
<b>limite 0.1%</b>		0,005691	0,0006196
	0,061931833	6	7



# La analisi quantitativa

---

## Determinazione del Titolo

Preparare almeno due soluzioni standard eseguendo due pesate diverse (comprese entro un intervallo del  $\pm 10\%$  del valore indicato nel metodo di analisi) dello stesso Standard di riferimento e tre differenti soluzioni campione (cioè tre pesate).

Nel caso di analisi cromatografiche iniettare aliquote della soluzione standard e della soluzione campione ed eseguire i calcoli secondo quanto descritto nel metodo di analisi.

# La analisi quantitativa

---

## Le soluzioni standard e campione: La loro validità

Il periodo di validità massima e le loro condizioni di conservazione delle soluzioni working standard e campione deve essere determinato durante la convalida del metodo

Le soluzioni devono essere conservate nelle stesse condizioni testate durante lo studio di convalida.

# La analisi quantitativa

---

## Le soluzioni standard e campione L'etichettatura

All'atto della preparazione l'operatore appone sul contenitore un'etichetta riportante le seguenti necessarie informazioni:

- la composizione,
- la conservazione,
- la data di scadenza,
- la sigla dell'operatore e la data di preparazione
- eventuali note se opportune

**Composizione:**

.....

**Conservazione:**

.....

**Scadenza:**

.....

**Sigla e data:**

:.....

Note:.....

# La analisi quantitativa

---

## Il system suitability test

Un test o insieme di tests da eseguire prima dell'inizio delle analisi allo scopo di assicurarsi che il sistema analitico funzioni adeguatamente.

Esempi:

- Resolution factor
- Tailing factor del picco principale
- Riproducibilità di una soluzione standard

# La analisi quantitativa

---

## Il system suitability test

Un test o insieme di tests da eseguire prima dell'inizio delle analisi allo scopo di assicurarsi che il sistema analitico funzioni adeguatamente.

- Resolution factor fra due picchi molto vicini e facilmente influenzabili dalle condizioni cromatografiche( efficienza della colonna; leggere differenze nella composizione della fase mobile come pH – rapporto fase organica/fase acquosa)
- Definire i limiti, considerando la situazione “*worst case*” (efficienza bassa della colonna)

# La analisi quantitativa

---

## Il system suitability test

### GARANTIRE L'ATTENDIBILITÀ NEL TEMPO DEI SYSTEM SUITABILITY TEST

- per il Tailing Factor: eseguire l'analisi dello standard ed applicare la definizione e la formula per il calcolo del tailing factor
- per la Riproducibilità: preparare la soluzione standard ed eseguire la serie di analisi prevista
- per il Resolution Factor: definire la composizione della soluzione da utilizzare, in caso di mancanza della impurezza o del prodotto di degradazione da usarsi, preparare un soluzione ed aliquotarla da conservare in frigorifero/freezer

# La analisi quantitativa

---

## Determinazione del Titolo

Ogni singolo campione deve essere titolato utilizzando la media di tutte le replicazioni delle soluzioni standard

I campioni devono essere analizzati in singola replicazione e la eventuale necessità di eseguire più replicazioni di ogni singolo campione deve essere specificata nel metodo analitico.

# La analisi quantitativa

---

NEL CASO DI ANALISI CROMATOGRAFICHE OCCORRE  
REGISTRARE IL NUMERO DELLA COLONNA USATA  
ED USARE LE COLONNE PREVISTE PER IL TIPO DI  
CAMPIONE

Il registro delle colonne cromatografiche



# La analisi quantitativa

---

## Il registro delle colonne cromatografiche

- Numero n progressivo di 3 cifre
- Fornitore/modello della colonna (es. Waters Symmetry)
- Riempimento della colonna (indicare sinteticamente C18 oppure la sigla data dal costruttore)
- Lunghezza della colonna (in mm o m per colonne GC)
- Granulometria della riempimento (HPLC) o spessore del film (GC)
- Numero di serie della colonna e/o il numero di lotto (a volte sono ambedue riportati a volte uno solo)
- Mese e anno di registrazione (MM/yy)
- Data primo utilizzo e firma dell'analista
- Data dismissione e firma dell'analista
- Diametro della colonna (in mm)
- Note eventuali (colonne dedicate per
- prodotto/particolarità riscontrate, motivo della dismissione, etc...)

# La analisi quantitativa

---

## I solventi ed i reagenti

Attenzione deve essere posta a questi materiali, sia nella loro confezione integra sia quando sono state fatte preparazioni estemporanee per l'uso analitico, es: fasi mobili, tamponi

# La analisi quantitativa

---

<b>PRODOTTO</b>	<b>VALIDITÀ MASSIMA PREPARAZIONE ESTEMPORANEA</b>
<b>Soluzioni acquose</b> ( <u>non</u> fasi mobili o soluzioni titolanti)	1 mese
<b>Tamponi</b> (non per fasi mobili)	1 settimana
<b>Soluzioni per dissolution test</b>	1 settimana
<b>Fasi mobili per cromatografia</b> (solvente/tampone): <ul style="list-style-type: none"><li>• tampone pH acido</li><li>• tampone pH basico/neutro</li><li>• tamponi concentrati per Ion Chromatography</li></ul>	2 settimane 1 settimana 1 mese
<b>Fasi mobili per cromatografia</b> (solvente/acqua): <ul style="list-style-type: none"><li>• per RP-LC<sup>1</sup></li><li>• per NP-LC<sup>2</sup></li></ul>	2 settimane 1 settimana
<b>Soluzioni titolate</b>	Vedere quanto indicato nelle corrispondenti specifiche/metodi analitici <sup>3</sup>
<b>Soluzioni detergenti e/o disattivanti</b> (es. Pyroneg, Alcohol/Acqua 50:50)	3 mesi

# LA ESECUZIONE DELLE ANALISI

---

OGNI FASE DEVE ESSERE SOTTO  
CONTROLLO  
PER GARANTIRE LA  
AFFIDABILITÀ E LA  
RIPETIBILITÀ DEL DATO

# **L'ATTIVITA' DI LABORATORIO IN AMBIENTE NORMATO**

## **Requisiti per API e per Prodotti Finiti per le Fasi Preliminari di Sviluppo Clinico**

Luciano Gambini  
Consulente GMP

## Una possibile strategia di sviluppo

- New Chemical Entities identificate dalla Ricerca
  - ✓ molecole sintetizzate dal gruppo di Medicinal Chemistry
- Dopo la nomina come Candidate Drug
  - ✓ la sintesi della molecola passa generalmente al gruppo di Process R&D che si assume la responsabilità della messa a punto, dello sviluppo e dell'innalzamento di scala del processo
    - studiando tutti gli step in scala laboratorio
    - ottimizzando le condizioni di reazione e la procedura di lavorazione
    - valutando tutti gli step anche dal punto di vista "sicurezza"

Obiettivi del gruppo di Process R&D:

- Produrre la quantità richiesta di API per supportare i programmi di sviluppo
- Sviluppare un processo robusto, “safe and environmentally considerate”

Nelle prime fasi di sviluppo allo scopo di produrre rapidamente l'API per far partire al più presto gli studi clinici può essere necessario usare un processo non ottimale (es. la via di sintesi usata da Medicinal Chemistry)

Due scenari sono possibili :

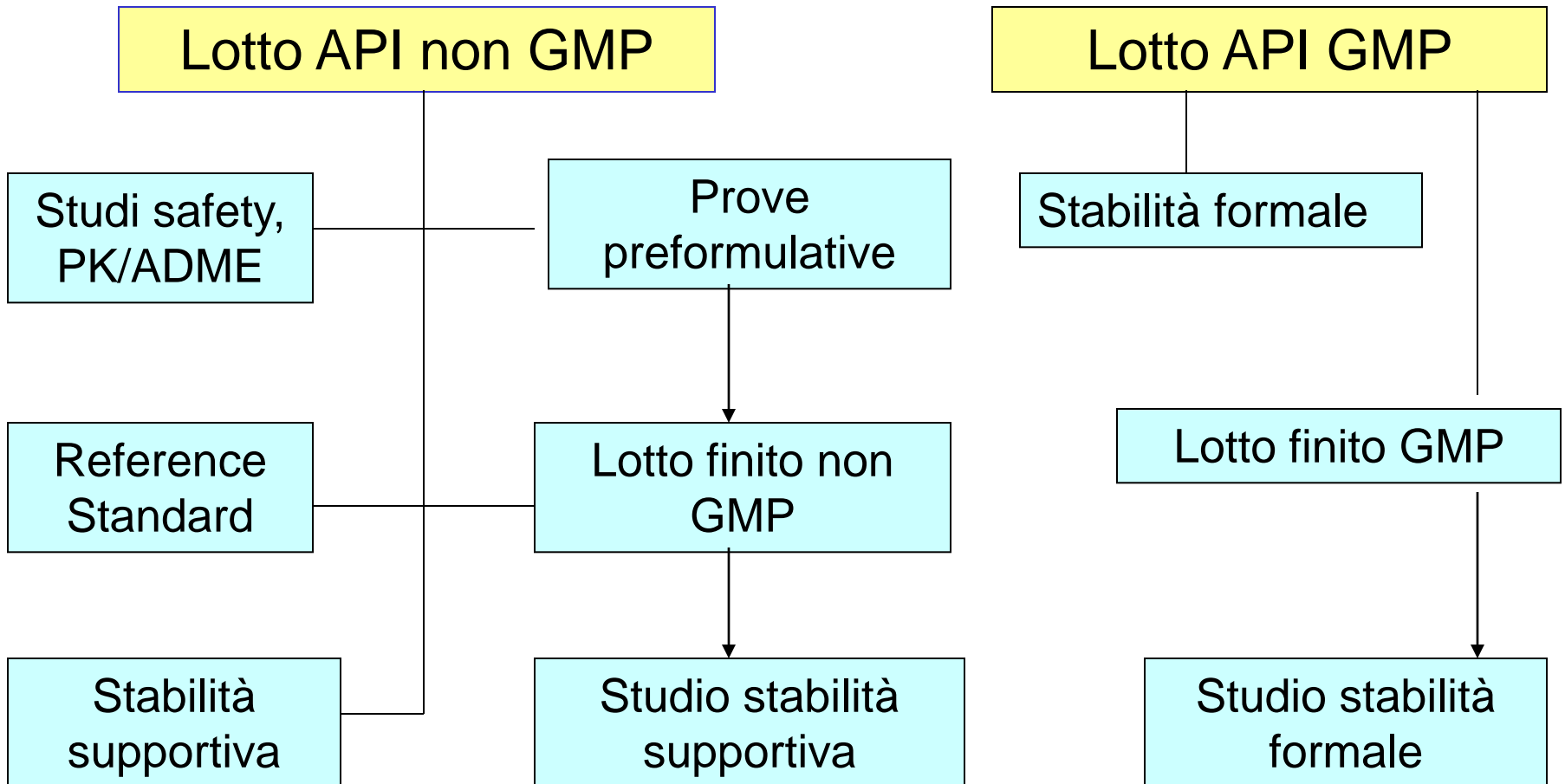
- Lo stesso lotto di API è usato per condurre sia gli studi tossicologici (GLP) che quelli clinici
- Il lotto di API che viene usato negli studi clinici non è lo stesso usato negli studi tossicologici (GLP):
  - ✓ occorre dimostrare mediante test analitici che il lotto che verrà usato nell'uomo è **rappresentativo** (soprattutto dal punto di vista del profilo delle impurezze) del lotto usato negli studi preclinici



Il lotto non GMP di API solitamente viene prodotto durante l'ottimizzazione del processo di sintesi e può essere usato per:

- Condurre studi preclinici di Safety, PK/ADME
- Essere caratterizzato come “reference material”
- Generare dati di stabilità scientifici supportivi sulla base dei quali:
  - ✓ stabilire condizioni di conservazione e re-testing period
  - ✓ definire il piano di stabilità formale del lotto GMP
  - ✓ stabilire le specifiche da applicare ai lotti GMP
- Condurre studi preformulativi
- Preparare lotti di Prodotto Finito per studi di stabilità scientifici supportivi

# Uso del lotto API non GMP e del lotto GMP



## **ICH Q6A: Definizione di Specifica:**

- “A specification is defined as a list of tests, references to analytical procedures and appropriate acceptance criteria, which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described”
- Le specifiche devono quindi contenere:
  - ✓ Lista dei test
  - ✓ Riferimento alle procedure analitiche
  - ✓ Criteri di accettazione (numerici, descrittivi, ecc.)

- Test e specifiche vincolanti l'utilizzo del lotto per uso GLP
  - ✓ Descrizione, identità, strength, contenuto di impurezze organiche, solventi residui, acqua e residui inorganici (ROI)
  - ✓ Strength calcolata come:  
 $100 - (\text{impurezze} + \text{solventi} + \text{acqua} + \text{ROI})$
- Test e specifiche non vincolanti l'utilizzo del lotto (per acquisire e raccogliere informazioni)
  - ✓ identità e titolo del controione in caso di sale, stato solido (PXRD e DSC), metalli pesanti, catalizzatore, impurezza enantiomerica nel caso di API chirali

# Definizione delle specifiche dell'API ad uso GLP

Test Procedure	Acceptance Criteria
Description	Report result
Identification NMR and MS	Consistent with structure
Strength	Report result
Organic Impurities (HPLC): -each individual impurity -total impurities	Report result NMT 10.0%
Residual Solvents (GC)	Report result
Water Content (KF)	Report result
ROI/Sulphated Ash (Pharmacopoeias method)	Report result

# Definizione delle specifiche dell'API ad uso GLP

Additional Test – For Information Only	
Test Procedure	Acceptance Criteria
Counter Ion Identity (IEC)	RT conforms with reference spectrum
Counter Ion Assay (IEC)	Report result
Powder X-ray diffraction (PXRD)	Report result
Melting range (DSC)	Report result
Heavy Metals (Pharmacopoeias method)	Report result
Catalyst (Atomic absorption)	Report result

- Piano di stabilità di minima, generalmente della durata di 12 mesi
- API confezionato in un sistema contenitore/chiusura che simula quello che sarà usato per la conservazione e il trasporto
- Valutati i parametri che sono suscettibili di variazioni durante la conservazione e che potrebbero quindi influenzare la qualità, sicurezza e/o efficacia del prodotto

- Generalmente l'API viene posto in stabilità alle seguenti condizioni di conservazione:
  - ✓ -20°C 5 C e 5°C 3 C fino a 12 mesi (da analizzare solo in caso di cambio stato solido o fuori specifica dei test chimici alle altre condizioni)
  - ✓ 25°C 2 C/60% RH 5% RH fino ai 12 mesi
  - ✓ 40 C 2 C/75% RH 5% RH fino ai 6 mesi
- Assegnazione re-testing period e condizione di conservazione



Storage Conditions	Time (months)					
	0	1	3	6	9	12
- 20°C	#	(X) (Y)	(X) (Y)	(X) (Y)	(X) (Y)	(X) (Y) (C)
5°C		(X) (Y)	(X) (Y)	(X) (Y)	(X) (Y)	(X) (Y) (C)
25°C/60% RH		X Y	X Y	X Y (C)	X Y (C)	X Y C
40°C/75% RH		X Y	X Y	X Y C		

# = Release testing according to the specifications

X = Description, Water Content, Organic Impurities, Strength or Potency

Y = DSC, PXRD

C = Counter Ion assay, chiral impurity

( ) = da analizzare solo in caso di cambio stato solido o fuori specifica dei test chimici alle altre condizioni

## ➤ **Impurezze per API – considerazioni generali**

ICH Q3A (R2) Impurities in New Drug Substances, October 2006:

Le impurezze organiche possono provenire dal processo produttivo e/o formarsi durante lo stoccaggio dell'API:

- ✓ Starting Materials/Reagenti
- ✓ Prodotti secondari di reazione (by products)
- ✓ Intermedi
- ✓ Prodotti di degradazione

## Thresholds for Impurities in New Drug Substances

Maximum daily dose <sup>1</sup>	Reporting threshold <sup>2,3</sup>	Identification threshold <sup>3</sup>	Qualification threshold <sup>3</sup>
≤ 2 g/day	0.05%	0.10% or 1.0 mg/day intake (whichever is lower)	0.15% or 1.0 mg/day intake (whichever is lower)
> 2 g/day	0.03%	0.05%	0.05%

<sup>1</sup> The amount of drug substance administered per day

<sup>2</sup> Higher reporting threshold should be scientifically justified

<sup>3</sup> Lower thresholds can be appropriate if the impurity is unusually toxic

## ➤ **Impurezze per Prodotti Finiti – considerazioni generali**

ICH Q3B (R2) Impurities in New Drug Products, June 2006

Le impurezze nei Prodotti Finiti sono classificate come prodotti di degradazione dell'API o come prodotti di reazione dell'API con un eccipiente e/o contenitore primario (prodotti di degradazione).

➤ **Thresholds for Impurities in New Drug Products**

✓ Reporting Threshold:

Maximum Daily Dose	Threshold
$\leq 1$ g	0.1%
$> 1$ g	0.05%

- **Thresholds for Impurities in New Drug Products**
  - ✓ Identification Thresholds

Maximum Daily Dose	Threshold
< 1 mg	1.0% or 5 µg TDI, whichever is lower
1 mg – 10 mg	0.5% or 20 µg TDI, whichever is lower
> 10 mg – 2 g	0.2% or 2 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.10%
TDI = Total Daily Intake	

- **Thresholds for Impurities in New Drug Products**
  - ✓ Qualification Thresholds

Maximum Daily Dose	Threshold
< 10 mg	1.0% or 50 µg TDI, whichever is lower
10 mg – 100 mg	0.5% or 200 µg TDI, whichever is lower
> 100 mg – 2 g	0.2% or 3 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.15%
TDI = Total Daily Intake	

- Pur fornendo utili indicazioni anche per le fasi di sviluppo iniziali, le linee guida ICH si applicano solo in fase registrativa:
  - ✓ Criteri ICH di reporting: generalmente si applicano anche in fase di sviluppo iniziale
  - ✓ Criteri ICH di identificazione: l'identificazione e la caratterizzazione delle impurezze non è necessaria in questa fase di sviluppo. Le impurezze possono essere definite con il tempo di ritenzione relativo (specified unidentified)



- Criteri ICH di qualificazione: in questa fase iniziale di sviluppo limiti più ampi di quelli di qualificazione previsti dall'ICH possono essere accettati dalle Autorità per “any other individual impurity” (impurezze limitate da un criterio di accettazione ma non listate individualmente con un criterio di accettazione specifico; viene inclusa sotto questa voce ogni impurezza non presente nel lotto ad uso GLP)
  - ✓ gli studi clinici iniziali sono svolti in condizioni controllate e monitorate da personale medico

## ➤ **Impurezze (totali e individuali) per API e per Prodotto Finito**

- ✓ i limiti sono basati sulla massima dose che si stima verrà somministrata negli studi clinici di fase I, sui livelli qualificati negli studi GLP, sui dati di stabilità e tenendo conto della variabilità della metodica analitica
- ✓ anche per il Prodotto Finito si stabiliscono limiti di specifica per le impurezze (e non solo per i prodotti di degradazione) in quanto, in questa fase, non si hanno ancora sufficienti informazioni per distinguere fra prodotti di degradazione e impurezze

- **Impurezza chirale per API e Prodotto Finito**
  - ✓ Richiesto per un prodotto chirale. Limite basato su dati di stabilità e sul livello qualificato negli studi GLP

## ➤ Solventi residui – considerazioni generali

### Linea guida ICH Q3C (R3):

- Solventi di Classe 1: solventi da evitare
- Solventi di Classe 2: solventi da limitare (i limiti suggeriti sono calcolati su una dose giornaliera di 10 g)
- Solventi di Classe 3: solventi con basso potenziale tossico. Un limite generale di  $\leq 0.5\%$  è suggerito
- Solventi per i quali non sono disponibili adeguati dati di tossicità e che se usati andranno qualificati

## **Impurezze Inorganiche – considerazioni generali:**

- Reagenti
- Catalizzatori
- Metalli pesanti
- Sali inorganici

Rilevati/Quantificati usando procedure riportate nelle Farmacopee o altre appropriate procedure

- **Qualità microbiologica per API e Prodotto Finito**
  - ✓ si applicano i requisiti delle farmacopee per metodi e limiti. In relazione alla forma farmaceutica:
    - conta microbica/patogeni (in caso di API usato per prodotto orale e per forma farmaceutica orale)
    - sterilità (per API prodotto sterilmente e per soluzioni, sospensioni e polveri sterili, e per oftalmici)
    - endotossine (in caso di API usato per prodotto iniettabile e per soluzioni, sospensioni e polveri sterili)

Linea guida CHMP/QWP/185401/2004 alla Sezioni 2.1.S.4.3 e 2.1.P.5.3 Validation of Analytical Procedures richiede per studi di Fase I:

- Conferma della “suitability” dei metodi usati
- Tabelle riassuntive dei **criteri di accettazione** e dei **parametri** testati (es. specificità, linearità, range, precisione, limite di detection e limite di quantificazione, dove applicabili)

## Considerazioni per la Fase I :

- vanno convalidati i metodi cromatografici quantitativi e semi-quantitativi
- vanno convalidati i metodi non cromatografici che determinano un titolo (per es. dissoluzione UV)”
- livello di convalida adeguato alla fase di sviluppo:
  - ✓ possono essere eseguiti test più limitati (es. minore numero di replicazioni o livelli di concentrazione testati)
  - ✓ criteri di accettazione più ampi