

ALLEGATO TECNICO

CAPITOLATO DESCRITTIVO DEI SERVIZI DI QUALIFICA E CONVALIDA DI UN LABORATORIO PER IL CONTROLLO DI FARMACI E PRODOTTI DA TERAPIE AVANZATE SECONDO IL SISTEMA GOOD MANUFACTURING PRACTICE - GMP

SCOPO DEL DOCUMENTO

Scopo del seguente documento è quello di individuare le necessità dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia ed Emilia Romagna (IZSLER) per addivenire allo startup di un laboratorio di controllo qualità in ambito GMP, identificando i contorni di una prestazione da richiedere esternamente sia dal punto di vista tecnico che consulenziale.

DESCRIZIONE GENERALE

L'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia ed Emilia Romagna ha avviato le procedure per la richiesta di accreditamento secondo il sistema GMP di un laboratorio di analisi di differenti tipologie di campioni biologici presso la sede di Brescia.

Il laboratorio sarà allestito ed organizzato come una struttura che dovrà operare in GMP; tale struttura in virtù di questo sarà da autorizzare come officina farmaceutica finalizzata al controllo e rilascio di farmaci e di prodotti da terapia avanzata di interesse in medicina umana e veterinaria

Tale laboratorio dovrà fornire un supporto dedicato a strutture produttive relativamente alle analisi nelle seguenti fasi produttive:

- Accettazione prodotto/materie prime /materiali
- In Process (su prodotto)
- In Process (Ambientali)
- Rilascio

Per le tipiche fasi di produzione di farmaci e dei prodotti delle terapie avanzate allestiti in officine farmaceutiche in GMP, le analisi di rilascio microbiologico sono solitamente riconducibili a:

Sterilità (classica o con metodo accelerato)

Ricerca Micoplasmi

Determinazione di endotossine (LAL test)

Tuttavia, oltre a quanto indicato, altre tipologie di analisi che possono essere implementate riguardano:

Indagini virali sia sui reagenti di derivazione animale che su prodotti finiti

Indagini cellulari volte ad accertare la specie del prodotto allestito

Indagini di biologia molecolare

Pertanto il laboratorio, considerando le problematiche di rilascio, del monitoraggio ambientale, e di tutte le situazioni tipiche della produzione di un preparato in asepsi prodotto in accordo al sistema GMP, potrebbe svolgere le seguenti attività analitiche:

SAGGI AMBIENTALI

Contaminazione microbica aria in dinamico (SAS)

Contaminazione microbica aria in modalità statica (Settle Plates)

Contaminazione microbica superfici (Contact Plates)

SAGGI SU OPERATORI

Convalida e monitoraggio routinario operatori in GMP

SAGGI SU PRODOTTI - MATERIALI PRODUZIONE

Sterilità Classica ed accelerata

LAL endotossinico secondo metodo cinetico cromogenico

Ricerca micoplasmi

Sterilità microbiologica terreni

Fertilità terreni

Identificazioni microbiche

Conta microbica totale

Sterilità virale

Determinazione di specie delle colture cellulari

Saggi di caratterizzazione prodotto

ALTRE ATTIVITA' IN GMP

Convalida dell' efficacia dei sanitizzanti, procedure di sterilizzazione

Convalida metodiche analitiche

Sviluppo e messa a punto di metodiche in GMP

NECESSITÀ DI CONFORMITÀ A NORMATIVE SPECIFICHE

I nuovi laboratori e le attività che si svolgeranno al loro interno dovranno essere conformi alle GMP e saranno oggetto di ispezione da parte dell'AIFA per l'autorizzazione ad operare come officina farmaceutica di controllo qualità, massimamente orientate verso le produzioni di Terapia Avanzata e dal Ministero della Salute per prodotti di interesse in Medicina Veterinaria

Le principali normative di riferimento sono di seguito sommariamente riportate:

EU GMP - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Vol. 4 Good Manufacturing Practice - Medicinal Products for Human and Veterinary Use - ed. in vigore - Annex 1 "Manufacture of Sterile Medicinal Products"; Annex 2 "Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use"; Annex 11 "Computerised Systems"; Annex 15 "Qualification and Validation"; Annex 20 "Quality Risk Management".

Regolamento (CE) N. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 13 Nov. 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della Direttiva 2001/83/CE e del Regolamento (CE) N. 726/2004.

EMA Committee for Human Medicinal Products (CHMP) - Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products - Doc. Ref. EMA/CHMP/410869/2006.

Direttiva 2006/86/CE della Commissione del 24 Ottobre 2006, che attua la Direttiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica

di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani.

Direttiva 2006/17/CE della Commissione dell'8 Febbraio 2006 [e Decreto Legislativo del 6 Novembre 2007 n° 191], che attua la Direttiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio per quanto riguarda le norme di qualità e sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione dei tessuti e cellule umane.

AIFA - Documento della Qualità D.S.Q./12 Rev. 1 del 01.10.2007 "Linea Guida per le ispezioni ai produttori di medicinali per terapie avanzate e per terapia cellulare somatica".

Decreto Ministeriale 5 Dicembre 2006 "Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali" (G.U. n. 57 del 09.03.07) [e Determinazione AIFA del 21-06-07 - G.U. n. 151 del 02.07.07 "Individuazione degli impieghi di medicinali per terapia cellulare somatica considerati clinicamente e scientificamente consolidati" e rettifica Determinazione del 06-08-07 - G.U. n. 188 del 14.08.07] e successive proroghe (Decreto 18 Dic. 2007 - G.U. n. 66 del 18.03.08 e Decreto 24 Dic. 2008 - G.U. n. 303 del 30.12.08).

Documento I.S.S. del 02-03-08 "Requisiti di Qualità farmaceutica per la produzione di prodotti per terapia cellulare somatica già consolidati nella pratica clinica approvati dall'ISS ai sensi dell'articolo 2, comma 1 lettera e) del DM 5 Dicembre 2006.

Decreto Legislativo n. 219 del 24 Aprile 2006 - Attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive Direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della Direttiva 2003/94/CE.

Farmacopea Italiana ed Europea ed. in vigore.

ISO 14644 "Cleanrooms and associated controlled environments".

ISO 14698 "Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control".

UNI EN 12469 "Criteri di prestazione per le postazioni di sicurezza microbiologica".

Linea Guida NSF/ANSI 49 "Class II – Laminar flow – biosafety cabinetry".

ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guides for New and Renovated Facilities – Volume 3 "Sterile Manufacturing Facilities"; Volume 5 "Commissioning and Qualification"; Volume 6 "Biopharmaceutical Manufacturing Facilities".

D.Lgs. 81/2008 - Salute e sicurezza sul lavoro - Testo Unico.

DEFINIZIONE AREE.

L'area a disposizione è pari a circa 220 m², già parzialmente suddivisa e la cui ristrutturazione attualmente in fase di progettazione/realizzazione dovrà essere completata al fine dell'accreditamento GMP. L'area, come da pianta allegata, si compone dei seguenti locali

- Spogliatoi e servizi
- Ingresso
- Corridoio con area accettazione
- Ufficio Area di biologia molecolare composta da :
 - Laboratorio estrazione
 - Laboratorio Mix
 - Laboratorio Real Time

- *Laboratorio PCR*
- Laboratorio Endotossine/microbiologia pulita/laboratorio di biologia cellulare
- Laboratorio Virologia
- Area Microbiologica composta da:
 - *SAS ingresso*
 - *Laboratorio microbiologia che prevede l'impiego di ceppi batterici*

- Clean room per test di sterilità microbiologica composta da
 - *Triplo stadio spogliatoio personale*
 - *Locale transito materiali*
 - *Clean room classe B*
 - *2 Passbox materiali*
- Area preparazione/cucina
- Magazzino

Il layout è stato studiato per garantire la massima flessibilità, andando a preservare la struttura esistente e minimizzando gli interventi di *revamping*. Particolare attenzione è stata posta ai flussi materiali e personale ed ai parametri GMP critici del condizionamento e classificazione.

DEFINIZIONE APPARECCHIATURE

Da un punto di vista delle apparecchiature si ipotizzano presenti le seguenti apparecchiature per una completa gestione delle analisi sopra descritte

LOCALE	APPARECCHIATURA	N°
LABORATORIO ESTRAZIONE	QUIACUBE	1
	CENTRIFUGA DA BANCO	1
	OMOGENIZZATORE	1
	FRIGOCONGELATORE	1
	CAPPA CHIMICA	1
LABORATORIO MIX	FRIGOCONGELATORE	1
	CAPPA DA BANCO	1
LABORATORIO PCR	ELETTROFORESI CAPILLARE	1
	FRIGO	1
LABORATORIO PCR REAL TIME	PREPARATORE MIX PCR	1
	CAPPA DA BANCO	1
	PCR REAL TIME	1
	FRIGOCONGELATORE	1
	PC PER STRUMENTAZIONE	2

LABORATORIO ENDOTOSSINE	PC PER STRUMENTAZIONE	1
	CAPPE A FLUSSO LAMINARE BIOHAZARD CLASSE II	1
	SPETTROFOTOMETRO	1
	FRIGOCONGELATORE	1
	LUMINOMETRO	1
	STRUMENTO PER ANALISI ISOENZIMATICHE	1

LABORATORIO VIROLOGIA	FRIGOCONGELATORE	1
	INCUBATORI A CO2	2
	CAPPE A FLUSSO LAMINARE BIOHAZARD CLASSE II	1
	BAGNO TERMOSTATICO	1
	MICROSCOPIO	1
	CENTRIFUGA DA BANCO	1
CLEAN ROOM	PASSBOX	2
	CAPPE A FLUSSO LAMINARE	1
LABORATORIO MICROBIOLOGIA SPORCA	FRIGORIFERO	1
	TERMOSTATI PER CONTROLLO QUALITÀ	2
	CAPPE A FLUSSO LAMINARE BIOHAZARD CLASSE II	1
	CONGELATORE -20°C	1
CUCINA PREPARAZIONE MATERIALI	TERMOSALDATRICE	1
	VASCA PER LAVAGGIO	1
	LAVAVETRERIA	1
	AUTOCLAVE VERTICALE	1
	STUFA DEPIROGENAZIONE	1
	MACCHINA PER GHIACCIO	1