UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI
SCIENZE FARMACEUTICHE
Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche Maria Edvige Sangalli

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche – E25

Fabbricazione Industriale dei Medicinali – 4 CFU

Prof. Andrea Gazzaniga

Documentazione GMP

Dr.ssa Rosamaria Stilo - Quality Assurance Documentation - ITALFARMACO S.p.A

gazza

AGENDA

1. INTRODUZIONE
2. PROCEDURE OPERATIVE STANDARD
3. QUALITY AGREEMENT
4. SITE MASTER FILE

1. INTRODUZIONE

Riferimenti Normativi
Good Manufacturing Practice (GMP – NBF)

- Parte di Quality Assurance che garantisce che i prodotti medicinali destinati all'uomo siano fabbricati in modo riproducibile e controllati in funzione di standard di qualità appropriati al loro impiego

- La guida per l'interpretazione di questi requisiti si trova in Volume 4 of "The rules governing medicinal products in the European Union", pubblicato dalla European Commission e relativi Annexes
- Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

-Chapter 4 Documentation

-Chapter 7 Outsourced Activities

- Part III – GMP related documents

Requisito Normative GMP

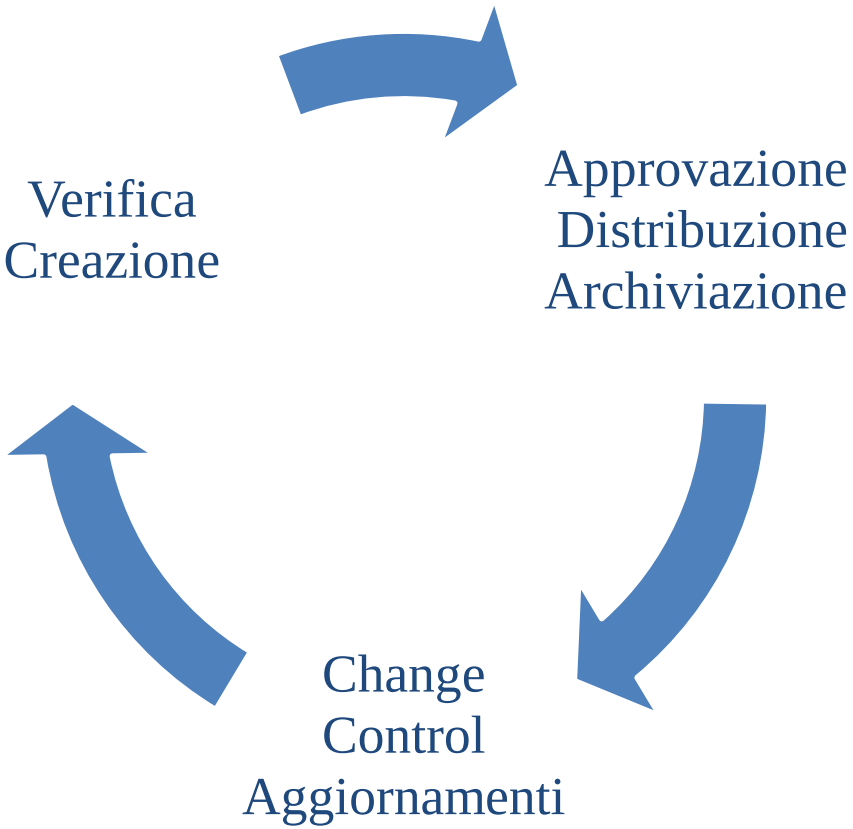
If it isn't written down, it's just a rumor

Tutto deve essere documentato e monitorato
"Se non è scritto, non esiste!"

Fai quello che è scritto, scrivi quello che fai e se non lo scrivi è come se non lo avessi fatto

Sistema documentale aziendale

Gestione documentazione GMP



Conservazione e Archiviazione della documentazione GMP

- In luogo sicuro

La conservazione della documentazione GMP deve essere fatta in un ambiente sicuro affinché non venga danneggiata da incendi (armadi ignifughi), allagamenti, etc.

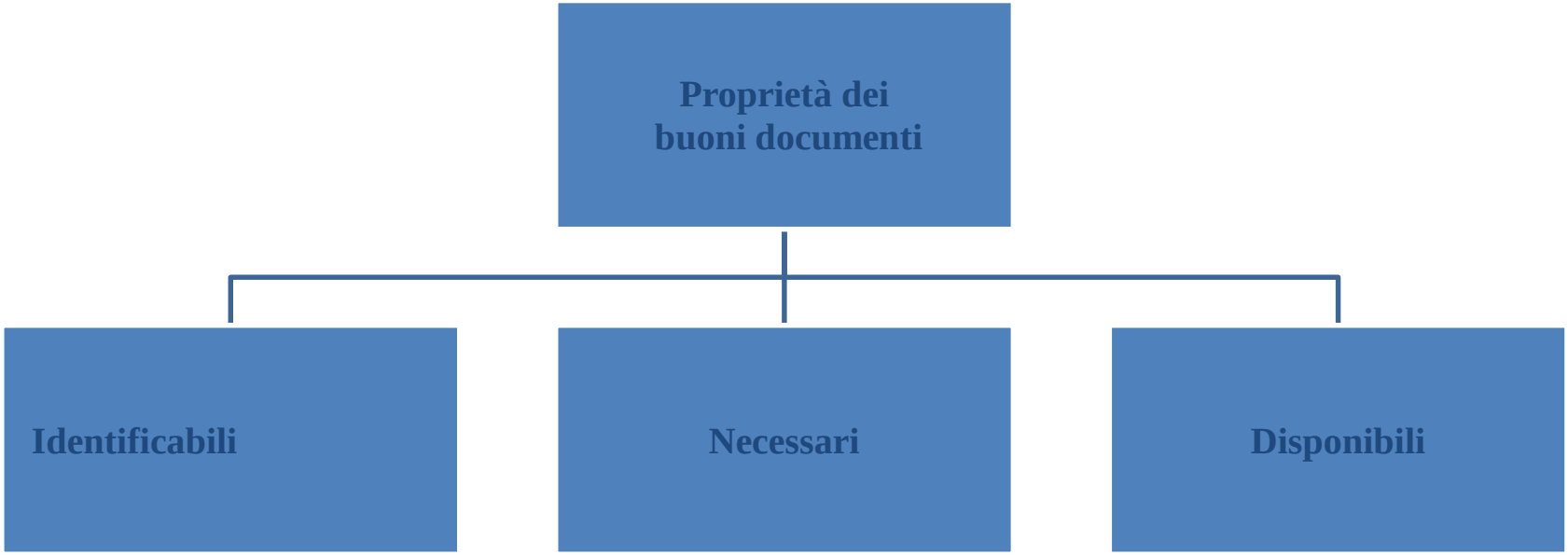
- Periodo di tempo definito

Il periodo di conservazione dei documenti deve essere definito per un tempo limitato (per esempio 6 o 10 anni).

I documenti di produzione, controllo e distribuzione sono correlati al lotto di prodotto, il loro periodo di conservazione è almeno fino ad un anno dopo la scadenza del prodotto.

- Il sistema di archiviazione deve facilitare il reperimento dei documenti, ci devono essere degli indici e/o elenchi per facilitare l'individuazione delle informazioni
- I documenti devono essere rapidamente disponibili durante un'ispezione soprattutto dove vengono svolte le attività (produzione e/o laboratorio)

Requisiti per una buona documentazione



Identificabili

Ogni documento deve essere identificato in modo univoco attraverso un processo di codifica che lo renda unico nel sistema documentale

Necessari

Ogni documento deve essere necessario per le informazioni che esprime il suo contenuto, deve soddisfare specifici bisogni di utenti ben definiti, che hanno bisogno di specifiche informazioni

Disponibili

Ogni documento deve essere disponibile, come espressione di un contesto organizzato, per soddisfare un bisogno puntuale dell'utilizzatore, per soddisfare gli obiettivi funzionali richiesti

2. PROCEDURE OPERATIVE STANDARD
SOP (Standard Operative Procedure)

- Le procedure operative standard sono direttive scritte, dettagliate, che danno le istruzioni per eseguire tutte le operazioni rilevanti svolte in azienda

- Le SOP descrivono le attività, le funzioni e le interazioni richieste all'interno dei reparti, tra i diversi reparti e verso l'esterno, per l'esecuzione di uno specifico compito

Elementi Fondamentali

Le SOP devono essere usate come documenti di riferimento

- Per rendere operative le linee guida
- Come strumento per l'addestramento

Le SOP devono avere il giusto livello di dettaglio

- Consentire alla persona che ha ricevuto l'addestramento di eseguire correttamente il compito assegnato
- Assicurare costanza nell'esecuzione di una operazione

Elementi Fondamentali

Le SOP non devono essere particolarmente lunghe

RISCHI:

- Difficoltà nell'individuazione delle informazioni
- Mancanza di conoscenza da parte dell'utente
- Maggiore probabilità di non conformità

Elementi Fondamentali

Controllo periodico

- **Devono essere facilmente disponibili**
- **Devono essere aggiornate, non scadute**

Aggiornamento periodico

- **Scadenza**
- **Revisione periodica**

Distribuzione controllata

- **Per evitare di far riferimento a documenti obsoleti, non attuali**

Redigere correttamente una SOP

È buona norma redigere una prima procedura (SOP delle SOP) nella quale vanno definiti i criteri per la redazione e gestione delle successive procedure.

Contenuti di una SOP

➢***FRONTESPIZIO***:

-*Logo aziendale* (in tutte le intestazioni delle pagine)
-*Titolo*
-*Codice identificativo e numero di edizione*
-*Data di emissione e di entrata in vigore*
-*Riferimento alla revisione della SOP precedente*
-*Nome e firma* (con data) *di chi ha elaborato la SOP*
-*Firme di verifica e Approvazione*

-***Storia delle Revisioni* :** in questa sezione vengono riepilogate tutte le versioni del documento e le principali modifiche rispetto alla versione precedente.

Contenuti di una SOP

➢***PARAGRAFI :***

-Scopo: *D*escrivere brevemente l'obiettivo della procedura cioè le ragioni per le quali si deve applicare

-Funzioni destinatarie: Le funzioni aziendali che sono tenute ad applicare quanto descritto in procedura o che devono essere informate di quanto descritto nella procedura

-Campo di Applicazione: Descrivere l'ambito in cui si applica la procedura, funzioni ed operazioni che sono oggetto della SOP

-Definizioni: Note di carattere esplicativo relativo a termini specifici, sigle ed acronimi

-Modalità Operative: Descrizione opportunamente articolata delle operazioni e strumentazioni coinvolte nella procedura (questo paragrafo indica "come si deve fare")

-Responsabilità: Identificazione delle figure coinvolte nella gestione di quanto descritto e delle relative competenze

***-Archivio Documentazione*:** Identificazione del luogo e dei tempi di conservazione della documentazione

-Riferimenti: Indicare i riferimenti a normative in vigore o ad altre procedure

-Allegati: Parti di documenti a titolo esemplificativo, diagrammi, disegni illustrativi etc.

Dopo approvazione SOP

TRAINING

Nel periodo intercorrente tra l'approvazione di una procedura e la sua entrata in vigore, ciascuna funzione destinataria partecipa ad un corso di addestramento, tenuto dal redattore della Procedura stessa (o da altro docente qualificato), in cui vengono illustrati i contenuti della SOP.

Il riscontro delle attività di addestramento deve essere registrato.

3. QUALITY AGREEMENT

Altra documentazione GMP

Riferimenti Normativi

Eudralex –Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary use- Part I , **Chapter 7: Outsourced Activities**

Quality Agreement

La fabbricazione e le analisi affidate a terzi devono essere definite e concordate tra "Contract Giver che è il committente per la fabbricazione ed il "Contract Acceptor" che è il fornitore cioè il contraente per la fabbricazione. Dovrà esistere un contratto scritto di natura tecnica (Quality Agreement) che definisca chiaramente i doveri di entrambe le parti.

Quality Agreement

Il committente (Contract Giver)

- Al committente spetta la responsabilità di valutare se il fornitore abbia la competenza necessaria per svolgere le attività richieste affinché siano rispettate le Buone Norme di Fabbricazione (GMP).
- Il committente dovrà comunicare al fornitore tutti i dati necessari ad effettuare le operazioni oggetto del contratto in modo corretto e conformemente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Il committente dovrà garantire che tutti i prodotti ed i materiali lavorati che gli vengono consegnati dal fornitore risultino conformi alle specifiche che li riguardano ovvero che tali prodotti siano stati approvati da una Persona Qualificata.

Quality Agreement

Il fornitore (Contract Acceptor)

- Il fornitore deve disporre di locali, attrezzature, conoscenze ed esperienze adeguate nonché di personale competente per svolgere le attività commissionategli dal committente.

- Soltanto un fabbricante titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione potrà svolgere per conto terzi un'attività di fabbricazione.

- Non dovrà affidare a terzi alcuna attività senza previa approvazione del committente.

Quality Agreement

Il Contratto

➢Il committente ed il fornitore dovranno stipulare un contratto che specifichi le rispettive responsabilità per la fabbricazione ed il controllo del prodotto.

➢Dovrà essere redatto da personale competente che dispone di una conoscenza adeguata delle GMP.

➢Tutte le disposizioni riguardanti la fabbricazione e le analisi dovranno risultare conformi all'autorizzazione all'immissione in commercio ed essere definite di comune accordo dalle parti contraenti.

➢Il contratto dovrà specificare in che modo la Persona Qualificata che approva un lotto di prodotto per la vendita garantisce che ogni lotto è stato fabbricato e controllato nel rispetto delle prescrizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Struttura base di un Quality Agreement

- Frontespizio
  - ✓ Intestazione standard con codifica, revisione e titolo del documento
  - ✓ Breve descrizione del prodotto/i oggetto di fornitura
  - ✓ Firme di approvazione da parte del committente
  - ✓ Firme di approvazione da parte del fornitore

- Sezioni Interne
  - ✓ Il contratto deve prevedere all'interno delle sezioni del documento la definizione delle attività e delle responsabilità
  - ✓ Per ogni attività, infatti, deve essere chiaramente attribuita ad ognuna delle parti la relativa responsabilità

- Allegati
  - ✓ Gli allegati riportano le informazioni che possono subire facilmente degli aggiornamenti come lista indirizzi, elenco dei contatti appartenenti alle due aziende

Quality Agreement

Sezioni interne di un contratto

➢Premessa

✓Requisiti normativi e validità del documento

✓Gestione modifiche del contratto e subappalto (consenso scritto da parte del committente)

➢Elenco dei Prodotti

✓Descrizione completa dei Prodotti oggetto del contratto

✓Nome commerciale

✓Specifiche analitiche

➢Materie Prime

✓Acquisto e fornitura di materie prime e materiali di confezionamento

✓Responsabile dell'acquisto dei materiali

✓Campionamento, analisi e rilascio componenti

Quality Agreement

Sezioni interne di un contratto

➢ Procedimento di Fabbricazione

✓Documentazione del lotto : Batch Record, Certificati di analisi, Certificato di GMP compliance o release dove la Persona Qualificata attesta che il prodotto è stato fabbricato secondo le Buone Norme di Fabbricazione

✓Stampa dati variabili (numero di lotto e data di scadenza)

✓Controcampioni (reference e retention samples)

✓Gestione di un eventuale riconfezionamento

✓Imballaggio ed etichettatura

➢ Conservazione e Trasporto

✓Conservazione del prodotto

✓Trasporto (Chi, Come e Dove)

✓Le Norme Incoterms 2000 (International Commercial Terms): sono norme utilizzate nel campo delle importazioni ed esportazioni valide in tutto il mondo e definiscono in maniera univoca quali costi sono a carico del mittente (venditore)/destinatario (acquirente) e quando il rischio passa dal mittente (venditore) al destinatario (acquirente) in caso di perdita della merce.

Quality Agreement

Sezioni interne di un contratto

- Assicurazione Qualità
- ✓ Master Batch Record (Gestione-Approvazione-Modifiche)
- ✓ Rilascio del prodotto sul mercato
- ✓ Approvazione/rilascio di un lotto per spedizione
- ✓ Change Control e Deviazioni (notifica di ogni modifica che abbia impatto sulla qualità del prodotto fornito; notifica delle deviazioni da standard qualitativi definiti e successiva valutazione e approvazione)
- ✓ Reclami e richiamo del prodotto (raccolta e analisi dei reclami, responsabilità finale per il richiamo)
- ✓ Audit (Gestione e frequenza degli audit al sito di produzione e/o di stoccaggio e distribuzione)
- ✓ Stesura Product Quality Review (PQR) *

* Il PQR è una valutazione critica periodica degli standard di qualità di un prodotto e/o di un processo al fine di evidenziare eventuali trend e valutare il loro impatto sulla qualità del prodotto, determinare la necessità di implementare cambi nel processo produttivo, nelle procedure di controllo o nelle specifiche ed infine evidenziare la necessità di intraprendere azioni correttive/preventive.

Quality Agreement

Allegati

- Elenco Prodotti (tipo e concentrazione principio attivo, contenitori primari e secondari e così via)
- **Tabella delle responsabilità (che permette di visualizzare in modo immediato chi fa che cosa)**
- Specifiche del prodotto e Metodi di analisi
- Elenco documenti forniti dal committente (documentazione di registrazione, schede di sicurezza principio attivo,eccipienti e prodotto finito, procedure ecc.)
- Lista riferimenti : elenco di nomi e funzioni delle persone a cui far riferimento e rivolgersi per qualsiasi problematica

4. SITE MASTER FILE

Altra documentazione GMP

Riferimenti Normativi

PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention-Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) Explanatory notes for Pharmaceutical Manufacturers on the preparation of a Site Master File

Il Site Master File è un documento emesso dai produttori farmaceutici e contiene informazioni specifiche sulle attività del sito produttivo come ad esempio gestione della qualità, produzione, controllo qualità dei prodotti farmaceutici, operazioni di fabbricazione del sito.
Questo documento viene sottoposto alle autorità ministeriali (AIFA, FDA etc.) e deve fornire informazioni precise sulle attività connesse GMP del produttore che possono essere utili durante le ispezioni GMP aziendali.

Site Master File

➢ Frontespizio

- ✓ Intestazione standard con logo aziendale e riferimenti sito di produzione
- ✓ Numero di revisione, data di entrata in vigore e data di scadenza (è un documento che deve essere tenuto in costante aggiornamento)
- ✓ Firma di approvazione da parte della Persona Qualificata

➢ Sezioni Interne

- ✓ Il Site Master File deve essere costituito da circa 20-30 pagine più gli allegati.
- ✓ È opportuno utilizzare schemi, disegni anziché descrizioni particolarmente lunghe

➢ Allegati

- ✓ Ogni allegato può avere una singola data consentendo un aggiornamento indipendente

Site Master File

Sezioni interne SMF

- Informazioni generali
- ✓ Nome e indirizzo del sito produttivo
- ✓ Nomi e indirizzi degli edifici siti ed unità di produzione
- ✓ Numero telefonico del fabbricante contattabile 24 ore su 24 in caso di difetti del prodotto o in caso di richiamo del prodotto dal mercato
- ✓ Descrizione delle attività di produzione svolte nel sito di produzione
- ✓ Elenco delle ispezioni GMP (AIFA, FDA)
- Sistema di gestione della qualità
- Breve descrizione gestione SOP, Batch Record Review, Attività di Convalida, Qualifica, Calibrazione Training , Self inspections e Audit ai fornitori, Gestione dei Reclami etc.
- ✓ Rilascio del prodotto finito e Curriculum vitae della/e Qualified Person
- ✓ Qualifica Fornitori
- ✓ Gestione del Rischio (Risk Management)
- ✓ Product Quality Review

Site Master File

Sezioni interne SMF

- Personale
  - ✓ Organigramma e numero dipendenti Quality Assurance, Quality Control, Produzione, Magazzino, Servizi Tecnici.
  - ✓ Addestramento Personale
  - ✓ Requisiti di igiene personale e abbigliamento

- Locali ed attrezzature
  - ✓ Dimensione del sito, elenco degli edifici
  - ✓ Breve descrizione degli impianti di condizionamento
  - ✓ Sistemi di distribuzione dell'acqua, vapore, aria compressa ,azoto ecc. per uso farmaceutico (impianti di produzione e distribuzione)
  - ✓ Manutenzione
  - ✓ Sanitizzazione (procedura di pulizia per aree produttive ed attrezzature)
  - ✓ Sistemi computerizzati

Site Master File

Sezioni interne SMF

- Documentazione
  - ✓ Preparazione, Revisione e Distribuzione della documentazione elettronica e cartacea (SOP, metodi di produzione , metodi di analisi, specifiche, logbook etc.)
- Produzione
  - ✓ Descrizione delle operazioni produttive (Flow chart dei prodotti , flusso di lavorazione dal primo step al confezionamento finale) e delle forme farmaceutiche
  - ✓ Descrizione delle forme farmaceutiche
  - ✓ Convalida di processo
  - ✓ Gestione delle materie prime, materiali di confezionamento e prodotti finiti (campionamento, quarantena, rilascio e stoccaggio)
  - ✓ Criteri per la gestione dei prodotti ed i materiali respinti

Site Master File

Sezioni interne SMF

- Controllo Qualità

Descrizione delle attività di controllo qualità svolte (Chimiche, Fisiche e Biologiche)

- Distribuzione Reclami e Richiamo Prodotti

Descrizione della distribuzione dei prodotti farmaceutici e gestione dei richiami e reclami

- Autoispezioni

Allegati Site Master File

- Copia autorizzazione alla fabbricazione
- Elenco forme di dosaggio e tipologia dei prodotti fabbricati
- Copia certificato GMP
- Elenco delle attività eseguite presso terzi
- Organigramma
- Lay-out e diagrammi di flusso delle zone di produzione (percorsi materiali e personale), classificazione delle aree produttive, lay-out magazzini e aree di stoccaggio
- Schema impianto di produzione e distribuzione acqua , vapore, aria compressa, azoto etc.
- Elenco equipment (macchine e attrezzature di produzione e laboratori)

Grazie per l’attenzione !!!

rostil30@libero.it