



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 Adriana Logambino Quality Assurance GMP Compliance  
anairda29@tiscali.it*

MOLMED

# BATCH RECORD



Il Master Batch Record è un documento importante per l'industria farmaceutica ed è un insieme di informazioni relative alla fabbricazione ed al controllo di un lotto. La sezione interna del documento comprende:

- **La Formula di fabbricazione**
- **Le Istruzioni per la lavorazione ed il confezionamento**
- **Il Rendiconto di lavorazione**

*cGMP Current Good Manufacturing Practices (Volume 4 Eudralex – Part I Capitolo 4 Documentazione*

- *EU-GMP 4.13 4.14 4.15 4.16 FORMULA DI FABBRICAZIONE*
- *EU-GMP 4.17 4.18 4.19: ISTRUZIONI PER LA PRODUZIONE E PER IL CONFEZIONAMENTO*
- *EU-GMP 4.20 4.21: RENDICONTO DI LAVORAZIONE*

*CFR CODE OF FEDERAL REGULATIONS Title 21 part 211*

- *US-21CFR211.186 MASTER PRODUCTION AND CONTROL RECORDS*
- *US-21CFR211.188 BATCH PRODUCTION AND CONTROL RECORDS*

# EudraLex Volume 4 GMP Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Chapter 4: Documentation



- Principle (Introduzione/Scopo)
- Required GMP (Documentazione necessaria GMP)
- Documentation and Control of Documentation 4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6
- Good Documentation Practices 4.7 4.8 4.9
- Retention of Documents 4.10 4.11 4.12
- Specifications Manufacturing Formula and Processing Instructions 4.13 4.14 4.15 4.16 4.17 4.18 4.19 4.20 4.21
- Procedures and records 4.22 4.23 4.24 4.25 4.26 4.27 4.28 4.29 4.30 4.31 4.32

# Master Batch Record

## Sezioni interne



## LA FORMULA DI FABBRICAZIONE

La formula o master formula non è altro che la ricetta del prodotto da fabbricare e deve comprendere il nome del prodotto, codice, forma farmaceutica, dosaggio, dimensioni del lotto e resa finale ed anche tutti gli ingredienti da utilizzare:

- Api
- Eccipienti/materiali
- Codice
- Nome Ingrediente
- Quantità

# Master Batch Record

## Sezioni interne



## ISTRUZIONI PER LA LAVORAZIONE ED IL CONFEZIONAMENTO

Come procedere per fare un prodotto ci viene dettato dal metodo di fabbricazione che deve comprendere:

- Area di produzione (area di compressione, area di riempimento ecc..)
- Principali attrezzature da impiegare (comprimitrice modello xx, macchina riempitrice modello xx ecc...)
- Procedure da seguire (pulizia, uso di apparecchiature ecc..)

# Master Batch Record

## Sezioni interne

- Istruzioni dettagliate per ogni stadio del processo di lavorazione (verifica dei materiali, descrizione tempi (es. di inizio e fine preparazione), temperature ecc.
- Come eseguire e quando eseguire i controlli di processo, i campionamenti del prodotto per l'esecuzione delle analisi eseguite in laboratorio.
- Istruzioni su come conservare (stoccare) i prodotti in attesa di procedere alle successive fasi del processo produttivo ( ad es. quali contenitori utilizzare e come identificare le compresse in attesa del confezionamento).
- Descrizione del contenitore, chiusura e materiale di confezionamento (astucci, foglietto illustrativo, carta pelabile, ecc.).

# Master Batch Record

**IMPORTANTE!!!!**



Il metodo e la formula di fabbricazione sono presenti nel metodo di fabbricazione registrato all'interno del dossier di registrazione del prodotto.

Il dossier di registrazione è un documento che contiene i dati del prodotto dalla sperimentazione preclinica fino alle fasi di produzione.

## ***Raccomandazione:***

***Se fate parte del team che controlla e verifica quanto riportato all'interno di un Master Batch Record controllate che il contenuto del documento rispecchi quanto riportato sul dossier di registrazione del prodotto***

# Master Batch Record



## Sezioni interne

### RENDICONTO DI LAVORAZIONE

Il rendiconto di lavorazione di un lotto non è altro che il Batch Record compilato. Viene compilato dagli operatori durante le singole operazioni del processo di lavorazione riportando tutti i dati e gli allegati richiesti dal documento alcuni dei quali:

- Numero di lotto
- Data di preparazione e scadenza (dato critico necessita di un controllo a monte)
- Firma, ora e data accanto alle operazioni eseguite
- Verifica dei parametri critici di processo (es. controllo con doppia firma di verifica delle pesate di materie prime)



# Master Batch Record

## Sezioni interne

- Quantità e numero di lotto delle materie prime utilizzate
- Quantità di prodotto ottenuto
- Il numero di scarti, tipologia, limiti di allerta e di azione per i difetti trovati
- Resa Finale
- I materiali di confezionamento usati datati e firmati dall'operatore
- Gli scontrini di pesata delle materie prime, test di integrità
- Filtri
- Documentazione dei valori di pressione differenziale dei locali  
Spazio note con eventuali segnalazioni, problemi, deviazioni (evento inaspettato che si verifica durante il processo produttivo e che deve essere evidente con un riferimento all'interno del batch record)



# Master Batch Record:

## Preparazione

Lo scopo del Master Batch Record è dare informazioni chiare, dettagliate e comprensive agli operatori (sono loro i protagonisti!), a chi lo consulta nel tempo, a chi esegue la review e all'ispettore che lo verifica.

È molto utile durante la stesura coinvolgere gli operatori ed il personale coinvolto in maniera tale da avere un documento facile da comprendere e non qualcosa di criptato!!!! Non è un romanzo e non necessita di ghirigori ma deve contenere tutto e solo quello che serve.

È utilissimo alle aziende non solo perchè è un documento che **viene sempre ispezionato dalle autorità** ma anche perchè viene utilizzato come base di lavoro per la raccolta e l'analisi dei dati del prodotto (PQR- Product QualityReview)

L'analisi dei dati consente di valutare l'efficacia dei processi, valutare l'andamento analitico, individuare errori, identificare i miglioramenti da attuare, prevenire deviazioni, migliorare le rese.

# Master Batch Record:

## Preparazione

Una specifica procedura (SOP) deve indicare come:

- Redigere
- Identificare (codice o numerazione)
- Approvare
- Compilare
- Rivedere (review)
- Gestire le modifiche dei master batch record
- Archiviare i batch record

**N.B.** Deve essere definito nella SOP della gestione dei master batch records o in altra SOP relative alla gestione della documentazione quali modifiche devono seguire il flusso relativo alle sole modifiche del documento (storia delle revisioni) e quali necessitano di essere gestite attraverso il flusso dei change control. Le modifiche vengono tracciate all'interno del batch record in maniera tale da avere la cronostoria del documento.

# Master Batch Record:

## Preparazione

Ogni modifica deve essere presentata agli operatori e alle persone coinvolte con un training specifico regolarmente formalizzato.

Le modifiche devono essere valutate per il rischio sulla qualità ed integrità del prodotto, implicazioni GMP e vincoli regolatori.

Il Master Batch Record viene preparato da personale qualificato, pertanto dipende dalla struttura aziendale chi deve preparare, verificare ed approvare il documento.

Il Master Batch Record deve seguire una sequenza cronologica delle operazioni da fare, viene preparato sulla base di rapporto di sviluppo, convalida di processo, convalida apparecchiature, technology transfer, procedure e prodotti simili.

## Batch Record: Compilazione (Good Documentation Practices 4.7 4.8 4.9)

### PRINCIPALI REGOLE PER UNA BUONA DOCUMENTAZIONE

➤ *NON LASCIARE SPAZI BIANCHI*

perchè attirano l'attenzione, bisogna barrare, siglare e datare gli spazi.

➤ *USARE PENNA INDELEBILE*

L'inchiostro che sbiadisce o non si presta a fotocopia rende difficile la lettura. Qualunque inchiostro può essere usato dipende dalla SOP aziendale.

➤ *ESEGUIRE CORRETTAMENTE LE CORREZIONI (MAI SOVRASCRITTURE)*

Bisogna cancellare tirando una linea sopra la correzione; la correzione deve essere leggibile firmata e datata (*BISOGNA GIUSTIFICARE LE CORREZIONI NON OVVIE!!!!!!*).

# Batch Record: Compilazione

## ESEMPIO DI CORREZIONE

~~97,6~~ 97,6 AL 10 FEB 13 Correzione ovvia

$\frac{85+13}{100} = 99\%$  Resa 98% AL 10.FEB.13 Correzione ovvia

~~97,6~~ 98,7\* AL 10.FEB.2013

\*La spiegazione è necessaria perchè la correzione non è chiara e non è ovvia

## Batch Record: Compilazione

Nella compilazione non sono ammesse:

- le virgolette (un dato richiesto deve essere scritto anche se richiesto per più volte di seguito es. la data o la dicitura conforme)
- le freccette (nel batch record non ci devono essere rimandi indicati con le freccette)

Importante che vi sia:

- compilazione in tempo reale
- note chiare esplicative (es. nel caso in cui viene messo il non applicabile se non chiaro)
- verifica da parte di una seconda persona per individuare e correggere errori

# Batch Record: Compilazione

## CARENZE FREQUENTI (FDA 483)

- ✓ Operazioni importanti non firmate e datate e presenza di sovrascritture
- ✓ Operazioni critiche non verificate da una seconda persona
- ✓ I documenti delle pesate non riflettono le reali quantità pesate
- ✓ La bilancia usata non è quella riportata sul batch record
- ✓ Indagine omessa relativa ai problemi segnalati
- ✓ Nei record non vengono registrati i componenti utilizzati negli step produttivi non garantendone la rintracciabilità.
- ✓ I record non identificano la persona che esegue il lavoro, non vi sono le date di scadenza di vari materiali in modo da fornire una storia completa del lavoro svolto.



# Batch Record: Review

-La documentazione dei passaggi critici deve essere verificata dal Quality Assurance (QA), quella dei non critici da parte di personale qualificato di Produzione.

-Verifica delle deviazioni, OOS, Change Control

## COME-COSA VERIFICARE

### ➤ Completezza

La completezza è piuttosto semplice in quanto viene verificata che ogni parte del batch record sia stata compilata e che vi siano allegati tutti i documenti richiesti dal batch record.

- Firme
- Date
- Grafici
- Report di strumenti
- Fogli di pulizia
- Lista dei materiali usati per la produzione del lotto ecc...



# Batch Record: Review

## COME-COSA VERIFICARE



### ➤ Accuratezza

L'accuratezza è piuttosto complessa richiede competenza e tempo. In questa fase nel Batch Record viene verificato in maniera dettagliata:

- Correttezza del numero di lotto
- Correttezza della data di scadenza
- Attendibilità dei dati (dati non chiari, troppe cancellature, illegibili)
- I pesi di principi attivi ed eccipienti devono essere documentati e devono corrispondere con le stampate delle bilance
- Verifica dei calcoli
- Tempi (miscelazione, filtrazione)

# Batch Record: Review

## COME-COSA VERIFICARE

- Rispetto dell'holding time (il tempo in cui una miscela, soluzione ecc... possono essere stoccate prima di passare alla fase successiva)
- Risultati dei controlli in process
- Resa di produzione
- Presenza di eventuali note che devono essere chiare esplicative e sostenibili
- Verifica dei risultati dei dati analitici nei certificati di analisi
- Verifica della presenza dei materiali di confezionamento utilizzati e della corretta presenza dei dati variabili sugli stessi
- Chiusura di eventuali deviazioni, OOS e change control

# Batch Record: Review

## COME-COSA VERIFICARE

Durante la review si possono riscontrare problemi legati alla mancanza di documenti, mancanza di firme, discrepanze, anomalie, calcoli errati, note poco chiare, ecc..... La gestione di queste anomalie viene descritta da una procedura aziendale che indica come procedere in determinate situazioni (es. apertura deviazione o semplicemente spiegare con una nota l'anomalia che è stata riscontrata).

Chi fa batch record review deve avere anche una guida per eseguire la revisione per dimostrare che i lotti siano stati effettivamente controllati ed approvati.

Viene utilizzata una check list che riporta tutti i documenti che devono essere presenti all'interno del batch record con in più i riferimenti ad eventuali deviazioni, OOS, altri allegati, spazio note.

Naturalmente tutto deve essere gestito da SOP che spieghi il flusso della revisione e dell'approvazione finale (release da parte della QP) del lotto alla fine della review.

# Batch Record: Review

## ESEMPIO CHECK LIST:

PRODUCT RELEASE			
INTERMEDIO ORALI SOLIDI E DIVERSI			
Codice			
Nome prodotto	<b>#RIF!</b>		
Lotto	<b>XXXXX</b>		
Del	<b>luglio-13</b>		
<i>CHECK-LIST DOCUMENTI BATCH RECORD : <b>Intermedio</b></i>			
<b>Allegati al batch record</b>			
	Distinta di prelievo materie prime		
	Etichette blu camera pesate con relativa stampa del peso di ogni pesata		
	Procedure di pulizia		
	Etichette Macchine pulite		
	Modulo di ricontrollo camera pesate		
	Stampa peso materie prime e miscela		
	Report essiccatore		
	Certificato analisi miscela		
	Modulo controllo pesate P.A. a titolo		
	Rapporto OOS	Numero	
	Rapporto di deviazione	Numero	
	Altri allegati:		
	Riscontrate anomalie		
	<b>NOTE</b>		
<b>Verifica documenti</b>			
QA/BR Rev e Dev	data _____	Firma _____	
<b>Esito revisione batch record</b>			
<b>GIUDIZIO</b>	Approvazione QA/MANAGER	data _____	Firma _____

## Batch Record: Review



### CONCLUSIONI

Le aziende farmaceutiche operano in un ambiente molto “regolamentato”. I prodotti farmaceutici sono progettati e sviluppati in modo da tenere conto dei requisiti delle GMP e di altri requisiti correlati come le GLP (Good Laboratory Practices) le GCP (Good Clinical Practices) le GEP (Good Engineering Practices). È necessario garantire che ogni lotto di medicinale sia stato prodotto in accordo alle normative e a quanto dichiarato nel dossier di registrazione del prodotto depositato presso le autorità regolatorie.

*La batch record review è di primaria importanza e deve essere eseguita scrupolosamente in quanto il prodotto successivamente verrà rilasciato sul mercato e potrebbe essere utilizzato anche nelle vostre case.*

## Product Quality Review (PQR)

- **Documento obbligatorio che l'azienda farmaceutica** deve preparare per tutti i prodotti autorizzati, inclusi i prodotti per sola esportazione. Requisito presente nelle GMP Europee sia per i **principi attivi** (Eudralex Volume 4, parte II) che per i **prodotti finiti** (Eudralex Volume 4, parte I). In particolare, per i prodotti finiti, al Product Quality Review è stato dedicato un intero paragrafo del capitolo 1 sul Sistema Qualità, il paragrafo 1.10.
- **Documento fondamentale di qualsiasi Sistema di Gestione della Qualità** che deve essere in grado di valutare periodicamente lo stato di conformità del suo processo produttivo verificandone retro e introspettivamente l'efficacia e permettendo di implementare le **opportune azioni correttive e preventive (CAPA)** al fine di proteggere l'azienda da rischi potenziali.
- **Documento che insieme al batch record è richiesto durante le ispezioni AIFA, FDA ecc...**

# Product Quality Review (PQR)

• *Periodicità è “normalmente annuale”*

SOP che definisce la periodicità dove viene determinato un intervallo di tempo massimo per la revisione (per esempio può essere indicato che la revisione deve essere effettuata su un numero minimo di 10 lotti a condizione che questi siano prodotti in un intervallo di tempo massimo di tre anni. Se, dopo tre anni, il numero di lotti prodotti è inferiore a 10, la revisione deve essere fatta comunque).



# Product Quality Review (PQR)

- 1 Informazioni generali sul prodotto
- 2 Lotti di prodotto finito: numero di lotti approvati e numero di eventuali lotti respinti
- 3 Lotti di principio attivo: numero di lotti approvati eventuali numero di lotti respinti, media dei titoli, deviazione standard, valori minimo e massimo
- 4 Eccipienti e Materiale di confezionamento primario: numero di lotti approvati, eventuali numero di lotti respinti
- 5 Valutazione parametri critici dei controlli in process e di rilascio del prodotto finito
  - Controlli in process e rese di produzione
  - Controlli di rilascio
  - Dati microbiologici ambientali

# Product Quality Review (PQR)

6 OOS

7 Deviazioni

8 Reclami e Richiami

9 Change Control

10 Dati di stabilità

11 Stato di qualifica degli impianti e servizi

12 Variazioni delle registrazioni presentate/approvate

13 Stato dei Quality Agreement

14 Commenti, eventuali azioni correttive, conclusioni

# Product Quality Review (PQR)

Il documento di revisione periodica è uno strumento necessario per analizzare il processo produttivo per:

- monitorare se il processo è sotto controllo o meno
- valutare la necessità di implementare opportune azioni preventive
- riconvalidare processi
- riconvalidare metodi
- riqualificare attrezzature

## ***Strumenti:***

Statistica dei parametri critici (process capability CpK)

Analisi dei trend (controlli in process, studi di stabilità, dati analitici ecc...)

Analisi di n°deviazioni, reclami, change control ecc....

PQR rappresenta un valido elemento nell'ambito di un processo di miglioramento continuo.



**KEEP  
CALM  
AND  
IN BOCCA  
AL LUPO**