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

Produzione

Dott. Paolo Mornata, Bracco Imaging S.p.A.
Global Technical Operations: Head of Sterile Operations

gazza

Modulo 6: Produzione

Il responsabile di Produzione è, insieme ai responsabili di Quality Control e di Quality Assurance, una delle persone chiave nell'organizzazione di uno stabilimento farmaceutico.

Le attività di produzione devono ovviamente seguire le GMP e hanno l'obiettivo di ottenere prodotti di qualità desiderata in linea con quanto riportato nel documento di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Con il termine ''PRODUZIONE'' si intendono tutte le attività coinvolte nella preparazione di un medicinale, dal ricevimento dei materiali, al processo di fabbricazione e confezionamento, fino al suo completamento come prodotto finito.

Indice

- EU GMP Capitolo 5: il contesto normativo di riferimento
- La Produzione nell'organizzazione aziendale: rapporti con le altre Funzioni
- Classificazione delle aree di produzione, vestizione e comportamento
- Pianificazione della produzione
- Flusso operativo: flow-chart, step produttivi, attività preliminari
- Aree di produzione e linee: Batch record, IPC, riconciliazione

EU GMP CAPITOLO 5:

il contesto normativo di riferimento

EudraLex, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Capitolo 5: Produzione

Principio generale:

Le operazioni di produzione devono seguire procedure chiaramente definite e conformarsi ai principi delle norme per la buona fabbricazione al fine di ottenere prodotti della qualità richiesta e conformi alle autorizzazioni alla fabbricazione ed alla immissione in commercio.

- Aspetti generali
- Prevenzione della contaminazione crociata durante la produzione
- Convalida
- Materie prime
- Operazioni del processo di produzione prodotti semilavorati e sfusi
- Materiali di confezionamento
- Confezionamento
- Prodotti finiti
- Materiali respinti, recuperati e resi

Glossario

- **LOTTO**

  Una definita quantità di un "materiale" (materia prima, materiale di confezionamento, prodotto) che sia stato ottenuto in un processo o in una serie di processi in modo tale da poterlo considerare omogeneo.

  Per completare certe fasi di fabbricazione, può essere necessario dividere un lotto in un certo numero di sub-lotti, che poi verranno riuniti a formare il lotto finale omogeneo.

  Nel caso di produzione in continuo, il lotto deve corrispondere ad una frazione definita della produzione, che deve essere omogenea.

- **NUMERO DI LOTTO**

  Un lotto deve essere identificato in modo specifico da una combinazione distintiva di numeri e/o lettere.

- **PRODOTTO SEMILAVORATO (INTERMEDIO)**

  Un materiale che è andato parzialmente incontro al processo di fabbricazione, che deve essere ulteriormente "processato" prima di diventare un "prodotto bulk"

  Esempio: compresse grezze che devono essere rivestite. Importante caratterizzare il prodotto intermedio con adeguati controlli (ad esempio, titolo, prodotti di degradazione, ecc., a seconda dei casi).

- **PRODOTTO SFUSO (BULK)**

  Un prodotto per il quale sono state completate tutte le fasi di produzione tranne il confezionamento finale

  Esempio: compresse in attesa di essere blisterate. Tipicamente la conservazione è in doppio sacchetto di politene, a sua colta contenuto in un fusto di plastica. "Hold Time" prima del confezionamento! Stabilità chimica, fisica e microbiologica (tipico per prodotti investigazionali).

- **PRODOTTO FINITO ("FINISHED PRODUCT")**

  Un prodotto medicinale che è andato incontro a tutte le fasi di Produzione, incluso il confezionamento nel suo contenitore finale.

Aspetti generali

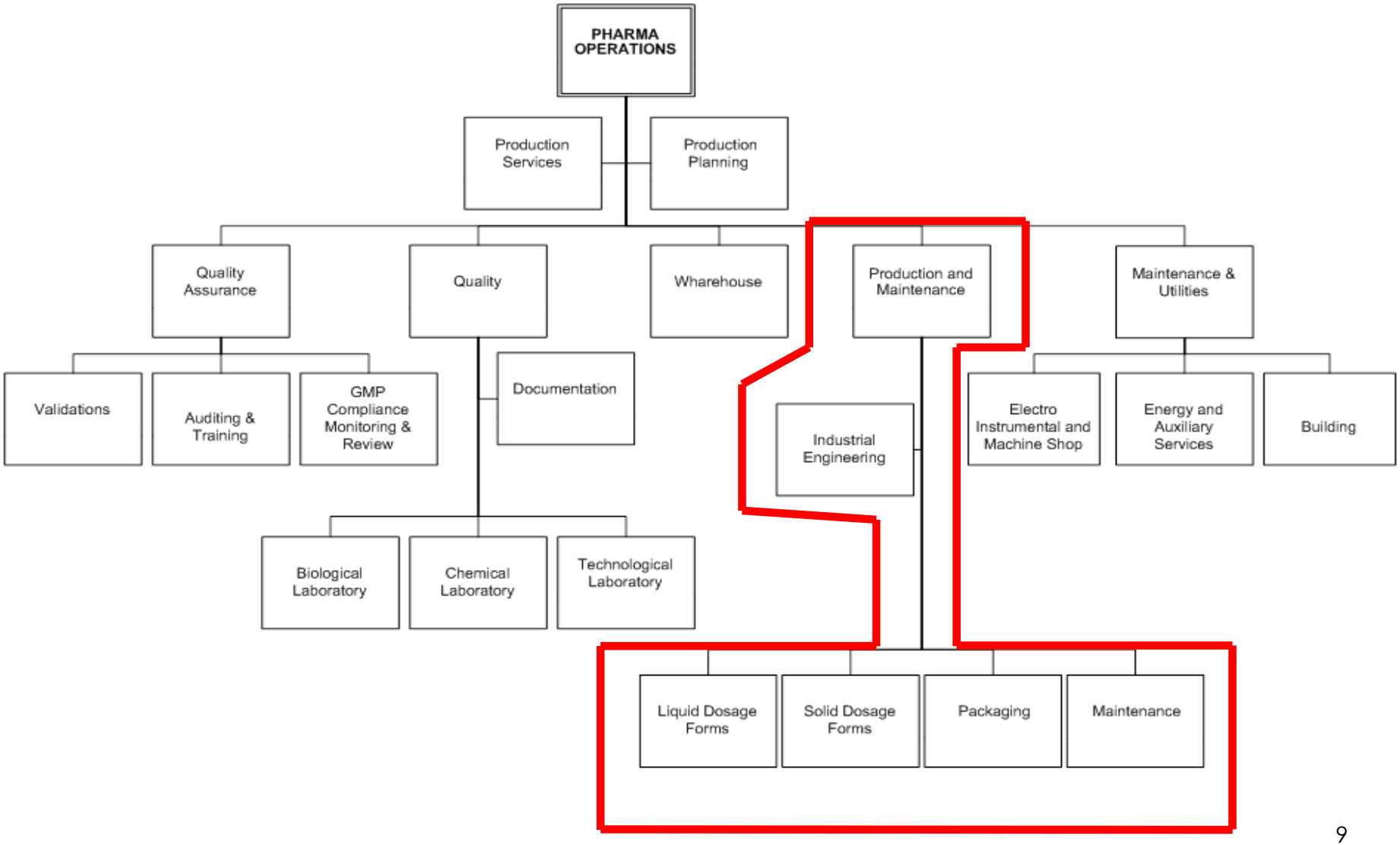
- **Personale**: Alla produzione dovranno provvedere e sopraintendere persone competenti. L'accesso ai locali adibiti alla produzione andrà consentito soltanto alle persone autorizzate.
- **Identificazione**: Durante la produzione tutti i materiali, recipienti per le sostanze allo stato sfuso, le apparecchiature di rilievo e all'occorrenza i locali impiegati per la produzione andranno contrassegnati con le etichette od altrimenti identificati indicando il prodotto o il materiale in lavorazione, il dosaggio (se del caso) e il numero di lotto. A seconda dei casi l'indicazione in questione dovrà menzionare anche la fase di produzione. Oltre alle scritte, sulle etichette è spesso utile impiegare i colori per indicare un determinato stato.
- **Istruzioni:** Ogni operazione di gestione dei materiali e dei prodotti quale il ricevimento e la quarantena, il campionamento, l'immagazzinamento, etichettatura, dispensazione, lavorazione, confezionamento e la distribuzione andrà compiuta secondo procedure od istruzioni scritte ed all'occorrenza verrà registrata.
- **Riconciliazione:** A seconda delle necessità si dovranno eseguire la verifica delle rese e la riconciliazione dei quantitativi in questione al fine di garantire che le discrepanze non superino i limiti accettabili.
- **Separazione**: Nella stessa stanza non si dovranno eseguire simultaneamente o consecutivamente operazioni su prodotti diversi a meno che non vi sia alcun rischio di frammischiamento (mix-up).
- **Deviazioni:** Nel limite del possibile andrà evitata qualunque deviazione dalle istruzioni o dalle procedure. Qualora tale deviazione abbia luogo essa dovrà essere investigata ed approvata.

LA PRODUZIONE

NELL'ORGANIZZAZIONE AZIENDALE:

rapporti con le altre Funzioni

Organization Chart: organizzazione di uno stabilimento farmaceutico



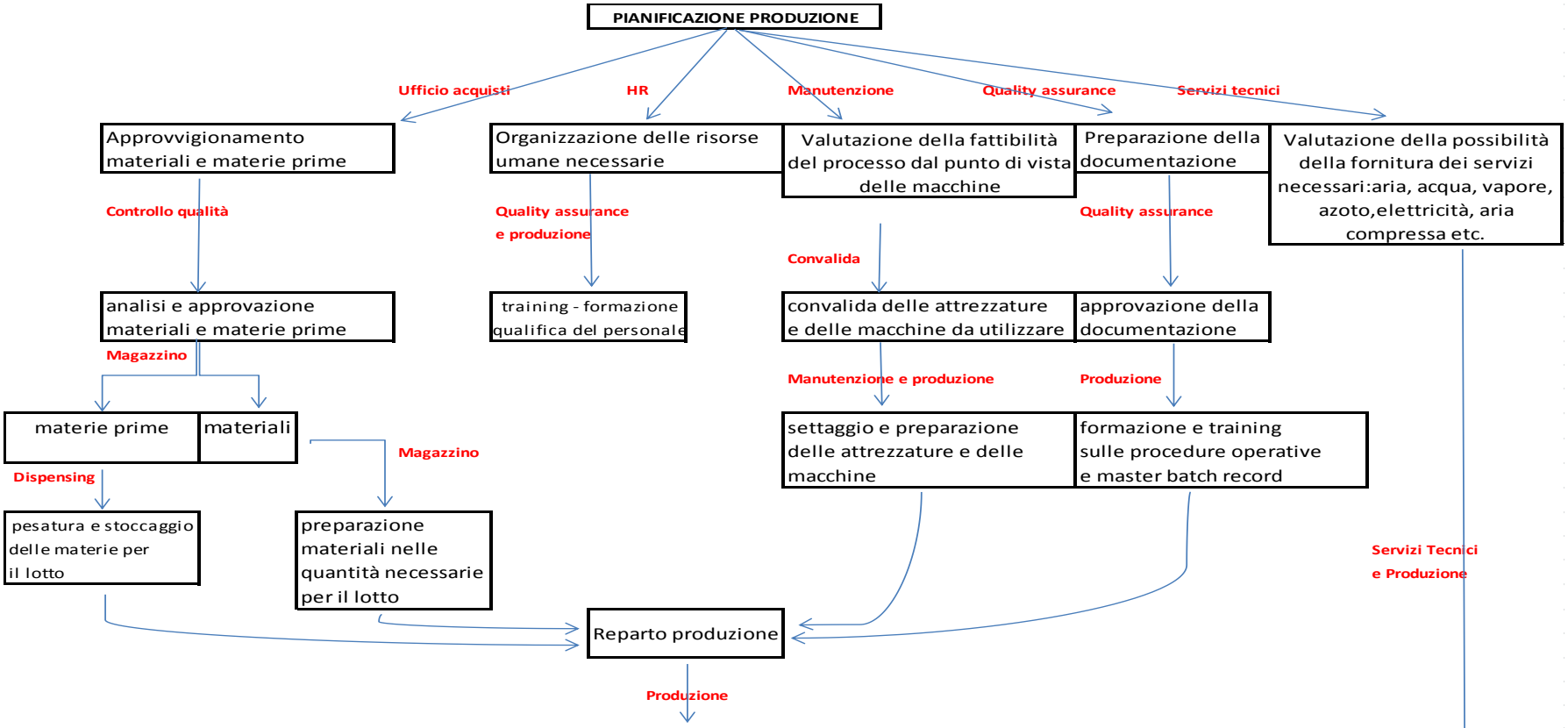
Organization Chart: organizzazione di uno stabilimento farmaceutico

Distribuzione media % per funzione del personale in uno stabilimento farmaceutico che presenta complessità derivanti da: volumi prodotti, forme farmaceutiche prodotte, tipologia di processo, mix produttivo (numero di SKU, ovvero codici/referenze).*

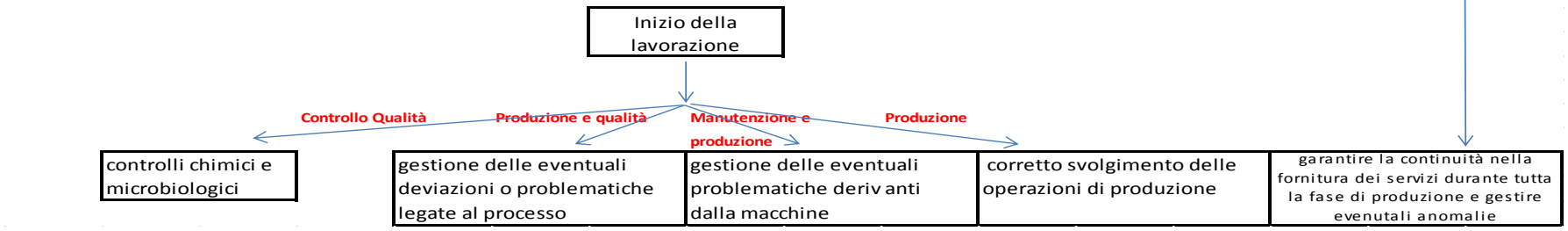
	dati medi	
Funzione	***% min***	***% max***
Logistica	8	13
Produzione	45	60
Manutenzione	13	18
CQ/QA di cui:	18	25
Chim./Merc.	*9*	*15*
Microbiologico	*4*	*6*
QA GMP C.	*5*	*10*

* Stock Keeping Unit

Produzione: *rapporti tra le Funzioni*



Produzione si assicura che i materiali ricevuti siano conformi con le specifiche e li stocca nei locali designati,
che le macchine siamo settate in maniera corretta e conforme con la lavorazione,
organizza le risorse in modo opportuno in modo che solo il personale qualificato partecipi all'esecuzione delle differenti fasi del processo
provvede ad organizzare correttamente le fasi di lavorazione e ne controlla lo svolgimento.



CLASSIFICAZIONE AREE DI PRODUZIONE, VESTIZIONE E COMPORTAMENTO (Preparati Iniettabili)

Classificazione delle aree/locali di produzione

EU CGMP classifications

Grade	Maximum concentration limits (particles/m^3) for particles ≥ sizes shown			
	At rest (b)		In operation	
	≥ 0.5µm	≥ 5.0µm	≥ 0.5µm	≥ 5.0 µm
A	3500	0	3500	0
B (a)	3500	0	350000	2000
C (a)	350000	2000	3500000	20000
D (a)	3500000	20000	not defined (c)	not defined (c)

Cross-reference to AS 1386 and other standards

Standard	Classification					
ISO 14644-1	3	4	5	6	7	8
AS 1386	0.035	0.35	3.5	35	350	3,500
BS 5295	C	D	E/F	G/H	J	K
Federal Standard 209E	1	10	100	1,000	10,000	100,000
EU CGMP	-	-	A/B	-	C	D

Notes:

(a) For B, C and D, the number of air changes should be related to the size of the room and the equipment and personnel present. The HVAC system should be provided with appropriate filters, e.g. HEPA for Grades A, B and C.

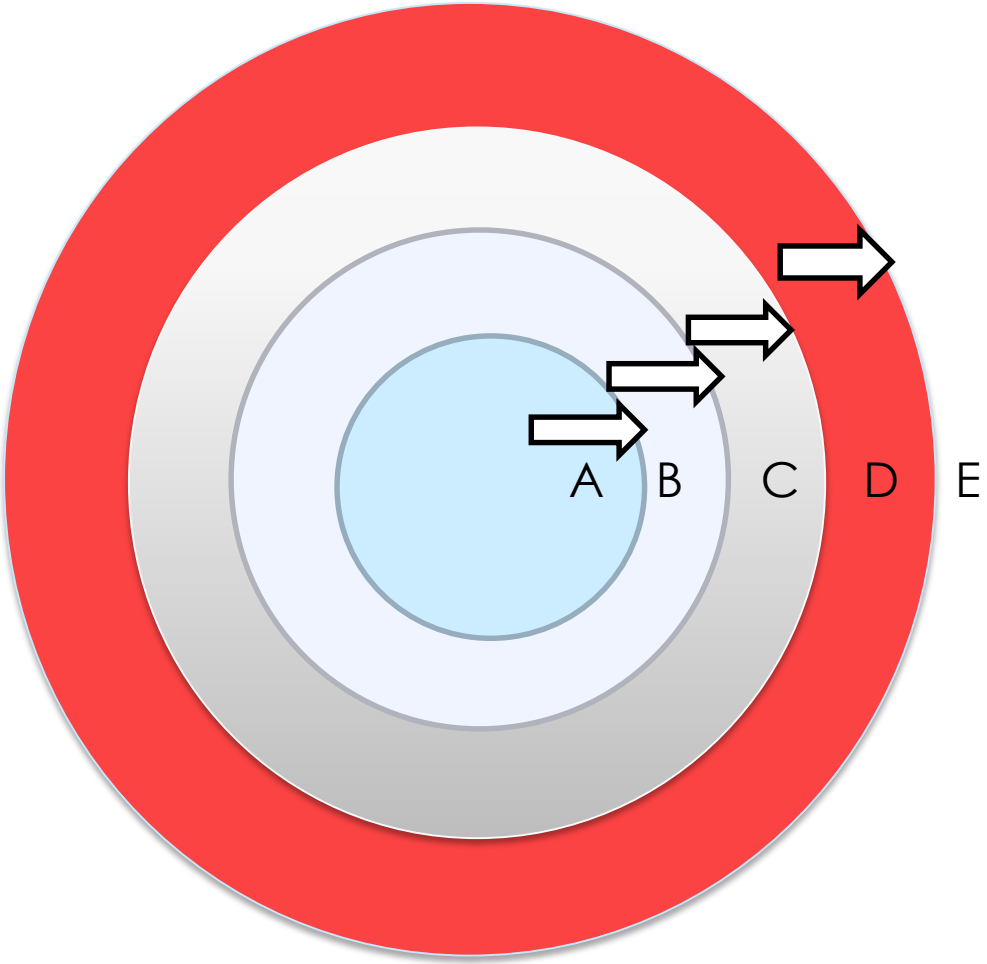
(b)The maximum permitted number of particles in the "at rest" condition correspond approximately to the US Federal Standard 209E & the ISO classifications as follows: Grades A and B ≈ Class 100, M 3.5, ISO 5; grade C ≈ Class 10 000, M 5.5, ISO 7 and Grade D ≈ Class 100 000, M 6.5, ISO 8.

(c) The requirement and classification limit for the area will depend on the nature of the operations carried out.

Criterio delle classi concentriche e della cascata delle pressioni

La pressione è più alta in classe A e diminuisce passando nelle altre classi creando così una pressione differenziale che impedisce ad eventuali particelle presenti di passare da un'area più 'sporca' ad una più 'pulita'.

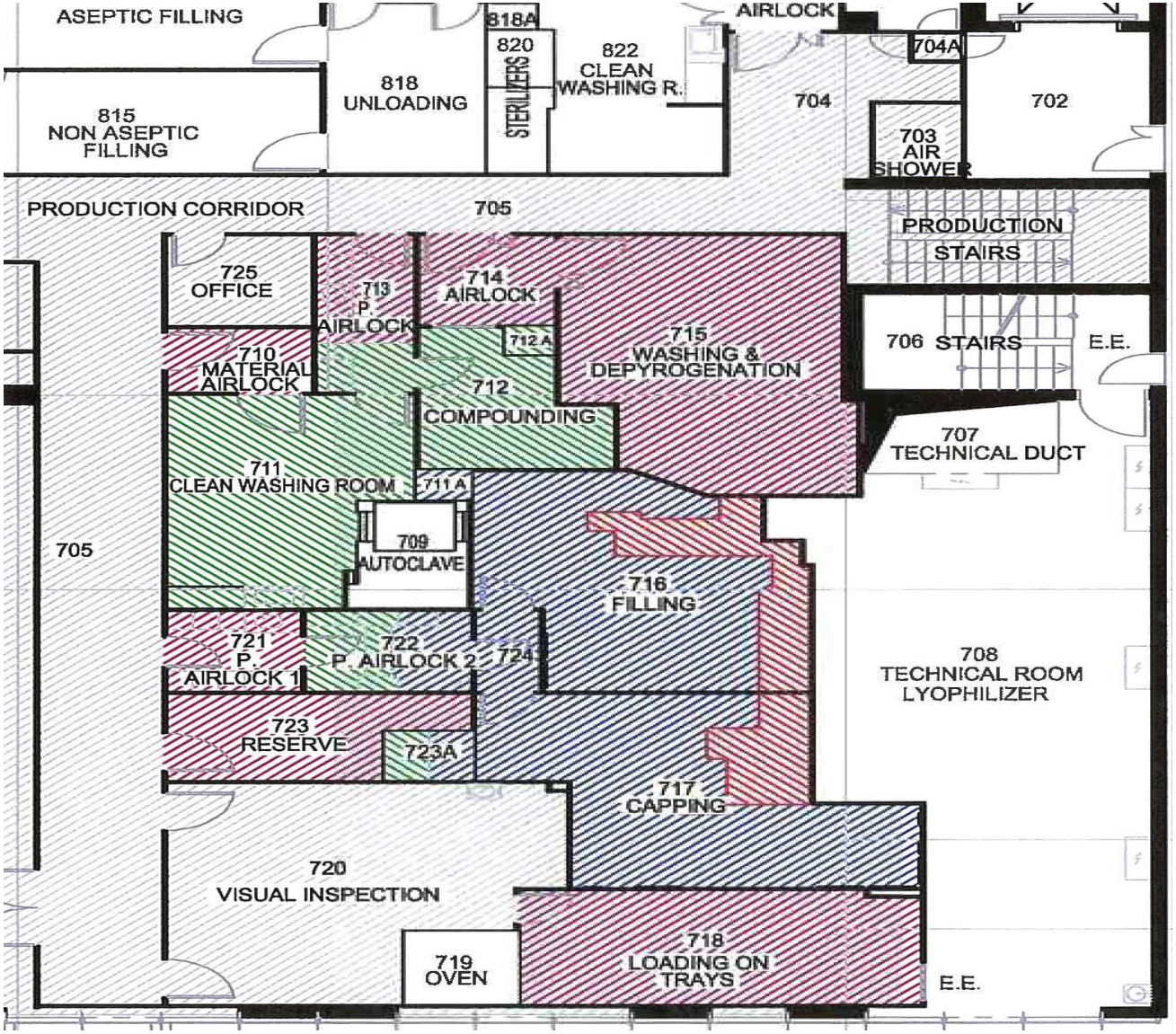
P>A>B>C>D>E



Esempio di attività per classe di area

Classe	Esempio di lavorazioni per prodotti a sterilizzazione terminale
A	Riempimento
C	Preparazione della soluzione. Area di azione degli operatori addetti al riempimento
D	Preparazione della soluzione, preparazione dei materiali necessari per il riempimento dei flaconi
Classe	**Esempio di lavorazione per prodotti non sottoposti a sterilizzazione terminale**
A	Preparazione asettica, riempimento
B	Area di azione degli operatori addetti al riempimento asettico
C	Preparazione della soluzione da filtrare
D	Preparazione dei materiali necessari per il riempimento dei flaconi

Lay-out reparto produzione: classificazione locali



CLASS A

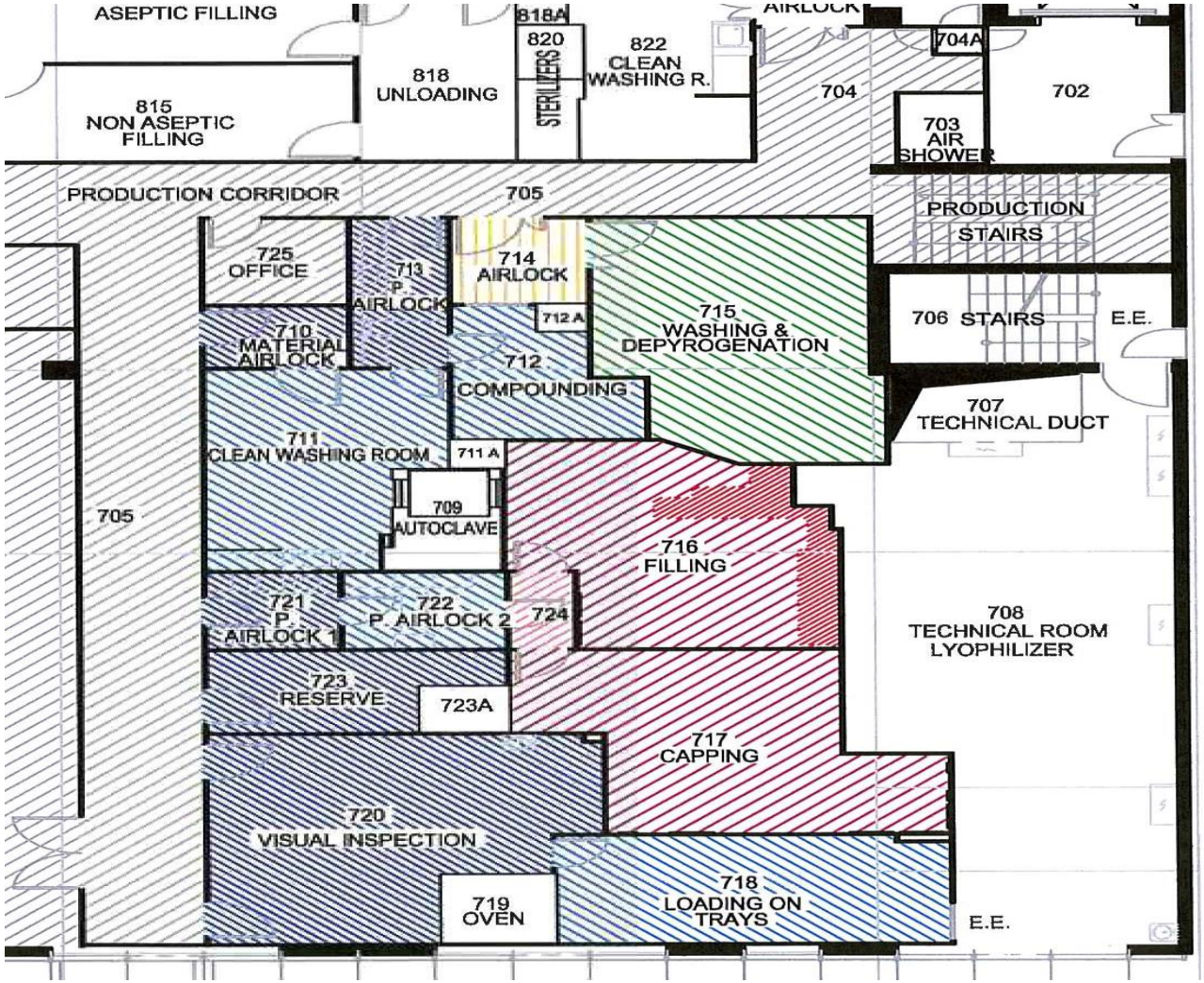
CLASS B

CLASS C

CLASS D

CLASS E

Lay-out reparto produzione: delta P tra locali



Pressures

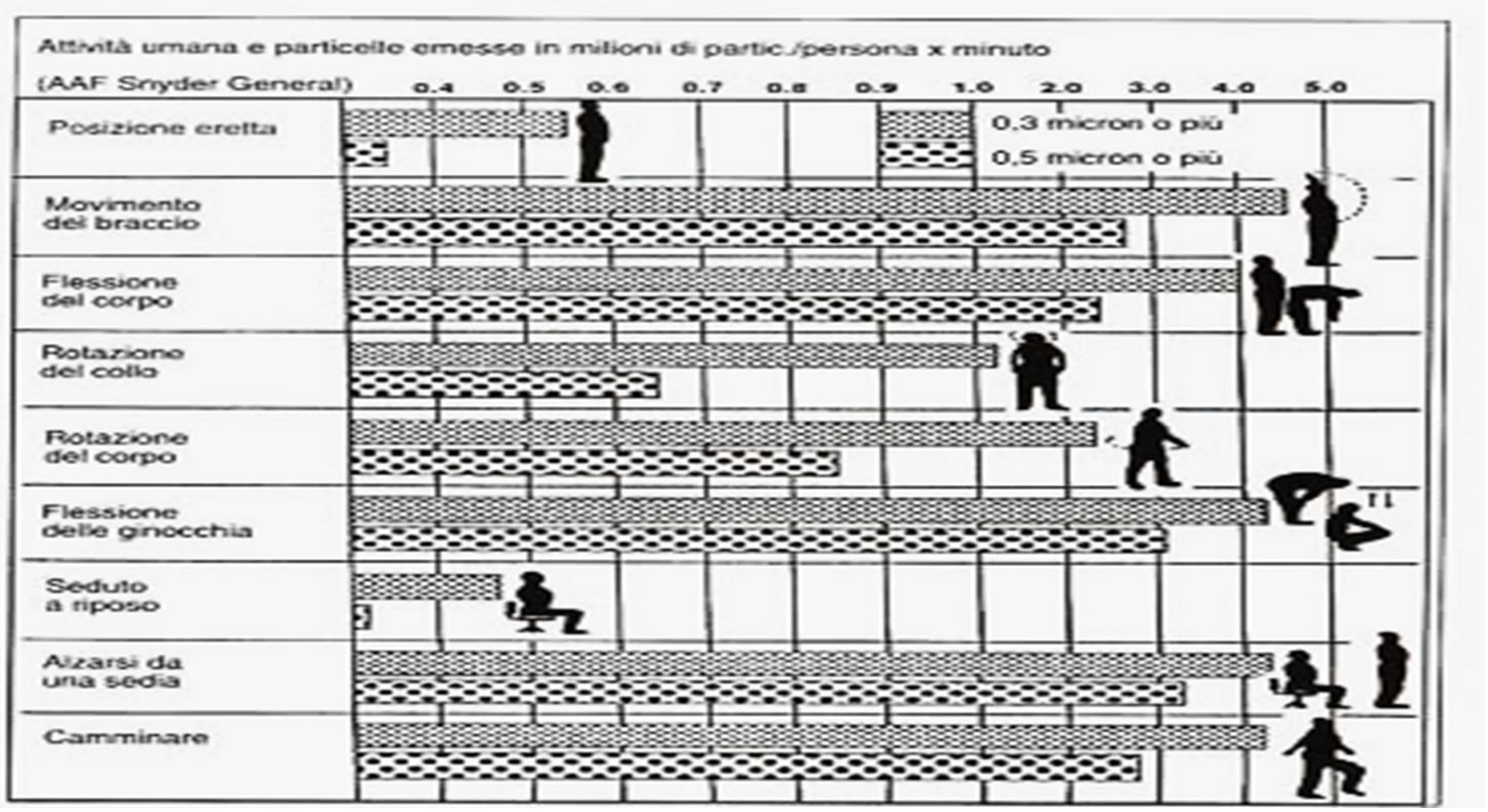
- 55 Pa
- 50 Pa
- 45 Pa
- 35 Pa
- 30 Pa
- 20 Pa
- 15 Pa
- 5 Pa

Indumenti e procedure di vestizione per aree classificate

- Kit in Tyvek® - monouso - irradiato - antistatico - categoria di protezione 3 (89/686/CEE), tipo 4 (tenuta agli spruzzi), tipo 5 (tenuta alla polvere), tipo 6 (tenuta limitata a schizzi di liquidi).
- Il tipo di abbigliamento da indossare cambia a seconda del tipo di lavorazione effettuata e dal grado di pulizia richiesta.
- Sarà richiesto un abbigliamento a rilascio particellare ridotto via via maggiore passando da una classe all'altra fino ad arrivare ad un abbigliamento a rilascio particellare pressocché nullo nelle classi B e A.
- La procedura di vestizione deve essere convalidata ed il personale addestrato.
- L'ingresso nelle aree di produzione è consentito solamente a personale qualificato.

Rispetto delle norme comportamentali

- Persone presenti : Il corpo umano emette per ogni minuto di attività sedentaria almeno 450.000 particelle con diametro di 0,3 micron, e circa 100.000 particelle con diametro di 0,5 micron. Per attività più intense tali valori crescono sensibilmente.
- Attività svolte : La sola azione di scrivere con una matita su un foglio di carta produce nubi di aerosol con migliaia di particelle di carbonio e fibre di carta. Anche lo strofinare due superfici di metallo tra loro produce emissione di polveri metalliche.



PIANIFICAZIONE

DELLA PRODUZIONE

Pianificazione annuale della domanda e processi di S&OP
Definizione dei Budget di Produzione

- Piano strategico a 5 anni definisce le linee guida per il processo di Budget annuale.
- In stretta correlazione con il Budget delle vendite vengono confermati in generale nel terzo trimestre dell'anno i Budget delle Produzioni /Acquisti per Principi Attivi, per Prodotti Finiti (sia interni che Contract Manufacturing).
  Questi Budget permetteranno alle fabbriche di definire organizzazione e calendari di produzione.
- Mensilmente vengono gestiti dei processi di Sales & Operations Planning per il controllo dell'andamento dei volumi di produzione confrontati con le vendite e del raggiungimento degli obiettivi di stock.

Situazione Movimenti	Budget 2013	Actual ago 2013	Fcst set - dic 2013	Totale OYE 2013	Delta Act vs. Budget 2013	Bdgt Prelim. 2014	Delta vs. Actual 2013
Prodotto finito Sell-out Filiali/Sell-in Dist	RAFFRONTO TRA VENDITE E PRODUZIONI DI PRODOTTO FINITO						
Produzioni tollers							
Spedizioni API a terzisti	VERIFICA FABBISOGNI DI PRINCIPIO ATTIVO CONFRONTATI A PRODUZIONI						
Spedizioni API a partner/licenziatari							
Totale uscite API da Ceriano							
Produzioni API							

Situazione Stock	Fine 2012	Actual ago 2013	Fine 2013	2013 vs 2012	Fine 2014	Delta 2012 vs. 2013
Prodotto finito Corporate/Filiali	CONTROLLO DELLO STOCK SU TUTTA LA CATENA API, SEMILAVORATI E PRODOTTO FINITO A LIVELLO CENTRALE E LOCALE					
Terzisti						
Siti API						
Totale API equivalente						
Copertura	*4.7*	*4.6*	*4.7*		*6.2*	

Pianificazione mensile della domanda

- Obiettivo è la conferma mensile ai Fornitori di acquisto, ai fornitori di Conto lavoro e alle fabbriche dei Fabbisogni di produzione/acquisto.
- Orizzonte della richiesta dipenderà da "periodo congelato" di ciascun fornitore.
- Tali richieste vengono formulate attraverso un processo che parte da :
  - ✓ Analisi/raccolta della domanda del mercato (Processo di Collaborative Rolling Forecast e Customer order collection).
  - ✓ Verifica situazione degli stock , delle spedizioni (in-transit) e dei «Lead Time» su tutto la Supply Chain per definire un piano di consegne (Inventory & Replenishment Plan).
  - ✓ Proposta di piani di produzione e acquisto in base ai vincoli/parametri concordati con ciascun fornitore/fabbrica , ad es. ordini minimi, frequenza di riordino, volume mensile massimo ordinabile,… (procurement & Production Plan).

Titolo 1

- **Monthly forecasting process**: subsidiaries confirm (updated) sales forecast for the following 3/4 months

Titolo 2

- **Customer Order Collection**: Customer provide sales orders for the month M+X and Rolling Forecast for 18/24 months

Titolo 3

- **Monthly inventory and distribution process**: Corporate provides to subsidiaries a replenishment plan (3 months) based on agreed stock target.

Titolo 4

- **Monthly production and procurement plans** Firm orders of the month M+X &Rolling Forecast for next 18months is provided to Suppliers &Factories

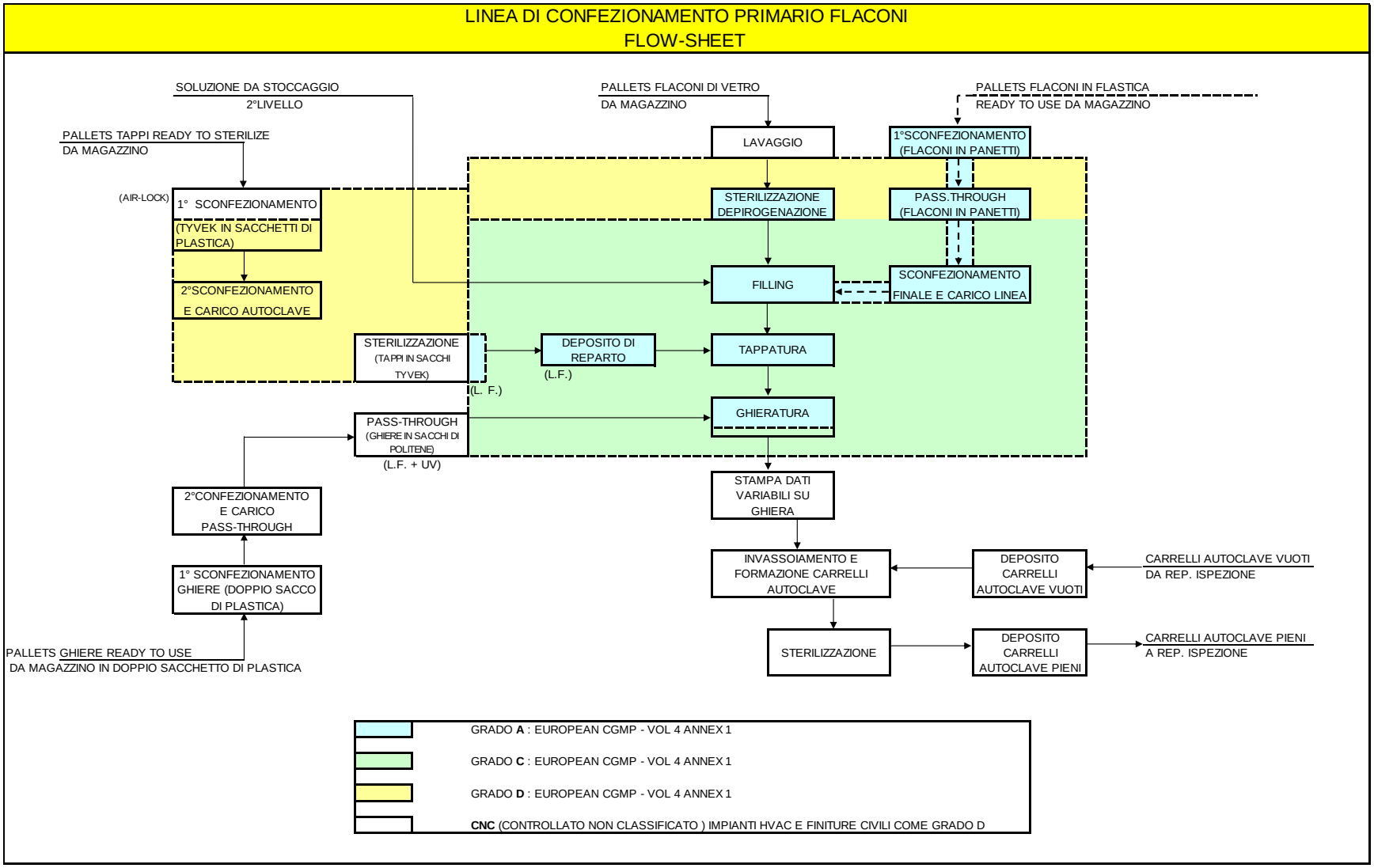
Titolo 5

- **Weekly production sequencing** , review of priorities based on market urgencies, availability of "critical" components and API, …

FLUSSO OPERATIVO:

flow-chart, attività preliminari, step produttivi, IPC, riconciliazione, documenti di produzione

Schema a blocchi: processo di confezionamento primario con sterilizzazione terminale specialità iniettabile in flaconi



Ricezione materie prime

- **ASPETTO**
  (identificazione, colore, odore, omogeneità)
- **TITOLO**
  (HPLC, gas cromatografia, titolazione)
- **pH**
- **PUREZZA**
  (prodotti di degradazione)
- **CARICA MICROBIOLOGICA**
  (verifica sterilità o carica residua, endotossine)
- **ASSENZA IMPUREZZE**
  (metalli pesanti)
- **ACQUA/SOLVENTI RESIDUI**

Materiali di confezionamento primario

- Flaconi vetro tipo I da tubo
- Flaconi vetro tipo I da stampo
- Fiale (punta aperta o chiusa)
- Fiale siringhe
- Materiale plastico inerte (PTFE)
- Materiale plastico inerte
- Da estrusione (PET)
- Tappi / pistoni (bromobutile, clorobutile, teflon)
- Ghiere (alluminio)
- Flip-off

Ricezione contenitori primari

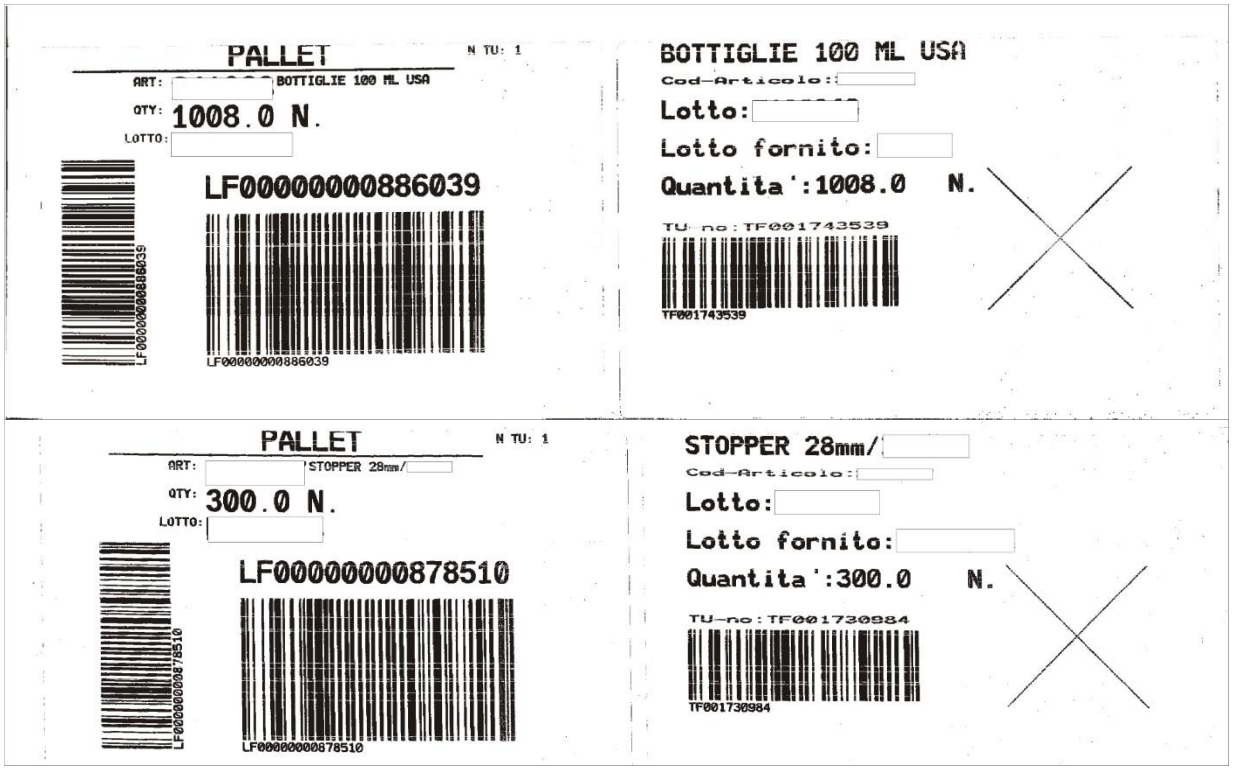
Il campionamento viene effettuato secondo Military Standard 105 e o ANSI/ASQC per U.S.A.

Si controlla:

- Aspetto (pulizia, integrità, analisi dimensionale, difettosità)
- Cessione particellare
- Livello di siliconatura
- Cessione idrolitica
- Assenza impurezze (arsenico)
- Test di funzionalità

Ogni difettosità ha un A.Q.L. (Accepted Quality Limit) in accordo con il quale un materiale viene accettato o respinto.

Esempio etichette materiali confezionamento primario



Pulizia esterna contenitori

- Eliminazione dell'imballo di protezione
- Verifica delle condizioni di conservazione
- Cambio pallets (da legno in plastica/alluminio)
- Depolverazione
- Verifica integrità pulizia contenitori
- Pulizia con soluzione detergente (Es.: soluz. idroalcoolica)
- Sterilizzazione in caso di materie prime che devono entrare in area sterile

Lavaggio contenitori

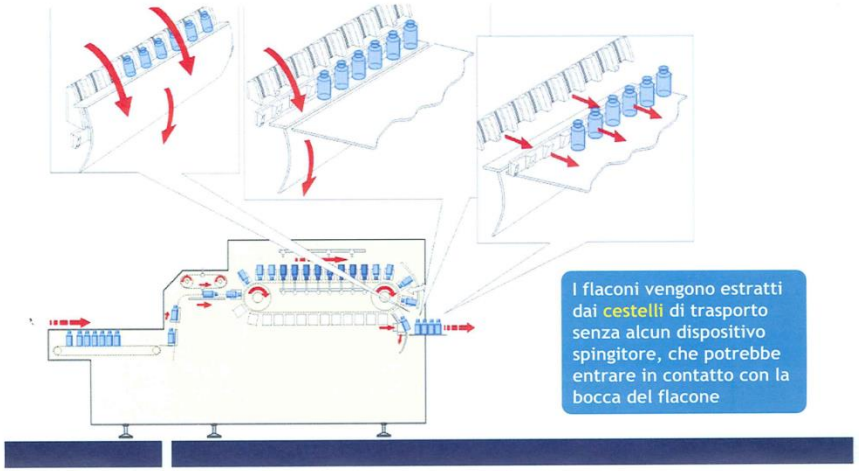
- Lavaggio esterno ed interno con acqua P.P.I ricircolata
- Lavaggio interno con acqua P.P.I ''fresca''
- Flussaggio con aria compressa

Tutti i fluidi devono essere filtrati prima dell'utilizzo (porosità 0,22 micron).

Controlli in-process:
- Pressione acqua
- Temperatura dell'acqua di ricircolo
- Pressione aria
- Centratura aghi di lavaggio

La lavatrice deve essere sanitizzata con frequenza appropriata (settimanale).

Macchina lava-flaconi



Lavatrice di tipo lineare.

Macchina a movimento ritmico per il lavaggio interno ed esterno dei contenitori (vetro) che conterranno il prodotto.

I fluidi di processo devono essere sempre monitorati in termini di: valori di pressione, temperatura e tempi di ciclo in modo da garantire la ripetitività delle condizioni di lavaggio.

La lavatrice è composta da diverse stazioni durante le quali avviene il lavaggio interno ed esterno dei flaconi con l'impiego di acqua purificata, sterile ed aria compressa sterile.

L'insufflaggio all'interno dei flaconi avviene tramite aghi, che con un movimento alternato entrano all'interno dei flaconi e spruzzano il fluido.

Sterilizzazione/depirogenazione

CONTROLLI

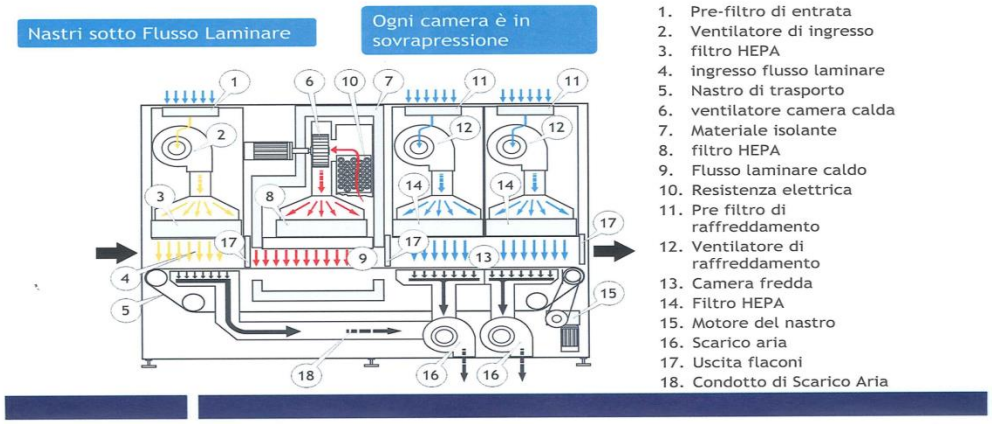
CALORE SECCO

- controllo microbiologico (tunnel continuo / forno statico)
- controllo particellare,
- integrità filtri
- intasamento filtri,
- temperatura,
- velocità aria,
- controllo strumentazione

CALORE UMIDO

- pressione
- controllo microbiologico (vapore)
- temperatura
- tenuta camera
- controllo strumentazione (misura, regolazione controllo, registrazione)

Tunnel di depirogenazione



Il Tunnel ha lo scopo di depirogenare i flaconi usciti dalla lavatrice, prima che vengano immessi all'interno dell'area sterile. Tipicamente un tunnel utilizza dei flussi laminari, al fine di garantire il processo nel rispetto delle normative internazionali.

Il tunnel può essere suddiviso in tre zone:

- *Ingresso*: per asciugatura e pre-riscaldamento dei flaconi.
- *Depirogenazione*: temperatura di esercizio tale da garantire Fh ≥ 30 (320 ± 10°C).
- *Raffreddamento*: per riportare i flaconi ad una temperatura che consenta le successive lavorazioni.

Preparazione soluzioni

- **MATERIALI DI COSTRUZIONE DEL SOLUTORE**

  Acciaio inox 316L
  Vetro tipo I
  Materiale inerte

- **OPERAZIONI PRELIMINARI**

  Lavaggio attrezzature (C.I.P. con acqua p.p.i ed eventuali detergenti)
  Sterilizzazione terminale (S.I.P. con vapore saturo)

- **CONTROLLI IN PROCESS**

  Dissoluzione/dispersione m.p.
  Velocità di agitazione
  Temperatura della preparazione
  Pressione dell'impianto (omogeneizzatore per emulsione)
  pH, peso

Filtrazione

- **FILTRAZIONE STERILIZZANTE**

  Si deve dimostrare la compatibilità del prodotto con il tipo di filtro utilizzato e la non cessione del filtro.

  I filtri devono essere precedentemente sterilizzati e flussati con acqua p.p.i (idrofili).

  Si dovrà verificare l'integrità dei filtri sterilizzanti prima e dopo l'utilizzo con l'apposito strumento; la documentazione deve essere allegata.

- **TEST UTILIZZATI**
  - Punto di bolla (BPT)
  - Test di diffusione (DT)
  - Test di intrusione (W.I.T. per filtri idrofobi)
  - Test di flusso (FFT)
  - Test di pressione (PHT)

Ripartizione

- **Ambiente di lavoro**: protetto da flusso laminare con filtri HEPA.

- **Personale**: il personale vestito in modo dedicato non deve operare nella zona di ripartizione. Nel caso di intervento tecnico si devono eliminare tutti i contenitori aperti adiacenti.

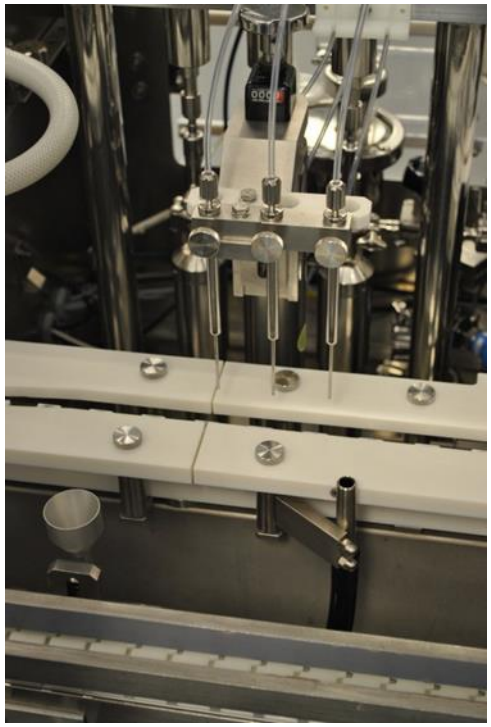
- **Produzione**: le fasi possibili sono
  - pregasaggio
  - riempimento con gasaggio
  - post gasaggio
  - chiusura contenitori

- **Controlli:**

  - Classe particellare
  - Controllo microbiologico (locali, personale, macchinari)
  - Controllo pressioni fluidi
  - Controllo dosaggio

La sigillatura con ghiera avviene sotto flusso laminare fuori dall'area sterile o in area sterile isolata per evitare contaminazione particellare.

Macchina ripartitrice



Riempitrice per liquidi con sistema di tappatura integrato.
In foto macchina di tipo lineare con dosatori volumetrici.
Possono essere integrate con sistemi di pesatura per il controllo del dosaggio statistico o 100% e sistemi di feedback per mantenere il volume di ripartizione nei limiti previsti.

Macchina ghieratrice

- Il contenitore riempito e tappato subisce, infine, il processo di ghieratura che consiste nell'applicazione tramite deformazione meccanica di una ghiera d'alluminio sulla parte superiore del contenitore, al fine di migliorare la tenuta del tappo e fungere da protezione.
- Il flacone viene mantenuto in classe A, tramite cappa a flusso laminare, fino al termine del processo di ghieratura, sebbene la macchina che realizza questa funzione sia posta fisicamente fuori dall'area sterile.
- Sono presenti sistemi di impostazione e controllo dei parametri che assicurano il mantenimento della forza necessaria alla chiusura della ghiera.
- Presenza di fotocellule per la gestione dei carichi minimi e massimi dei flaconi in arrivo ed in uscita.

Sterilizzazione finale

LA TECNICA

- La sterilizzazione finale deve distruggere completamente eventuali microorganismi, comprese le spore batteriche o derivanti da muffe.

- Le tecniche più usate per le produzioni farmaceutiche sono la sterilizzazione a calore umido con vapore saturo o ad acqua surriscaldata.

- la temperatura di riferimento è 121°C x 15 minuti, anche se si parla di $f_{(0)}$ come tempo equivalente di sterilizzazione ai valori desiderati.

Batch record: esempio controlli preliminari

	SCHEDA DI LAVORAZIONE N. 033/1 (edizione 4)		Pag. 1 di 23 REPARTO LIQUIDI
PRODOTTO	Xxxxxxxx 100 mL	CODICE	20398F

VERIFICA DOCUMENTAZIONE ASSISTENTE TECNICO		DATA LANCIO		RESP. LANCIO	
LOTTO				O.d.P.	
DATA DI LAVORAZIONE	Inizio			Fine	
QUANTITÀ	Teorica	13658 flaconi	Ottenuta		flaconi
RESA	Standard	95 ± 5%	Ottenuta		

MATERIE PRIME	CODICE	U.M.	QUANTITÀ TEORICA	N° LOTTO	QUANTITÀ PRATICA	N° COLLI	SIGLA OPER.
XXXXXXXXX	399999	kg	857,36				
xxxxxxxxxxxx	35674E	g	462				
xxxxxxxxxxxxx	356770	g	1400				
xxxxxxxxxxxxx	350538	g	1400				
xxxxxxxxxxxxxx	21024A	q.b.a. kg L*	1869 1400	Data di prelievo			

Note:
*La densità della soluzione è pari a 1,335 g/mL (a 20°C)
Motivazione nuova emissione scheda di lavorazione:
Nuovo codice taggo in clorobutile.
Sostituisce la scheda del 2 Aprile 2004

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
Data di entrata in vigore	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DT

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/1 (edizione 4)		Pag. 2 di 23 CODICE
PRODOTTO	Xxxxxxxxxxxx 100 mL	Lotto	20398F

PREPARAZIONE SOLUZIONE					
Data	N° oper.	Descrizione operazioni	Dati di produzione	Sigla oper.	Sigla verif.
CONTROLLI/OPERAZIONI PRELIMINARI					
	1	• Verificare per identità e quantità la corrispondenza delle materie prime (SOP DSP/BOP320/075). • Verificare l'integrità degli imballi (SOP DSP/BOP320/075).	Corrispondenza materie prime si ☐ no ☐ Integrità imballi si ☐ no ☐		
	2	Verificare l'esistenza della sovrapressione all'interno dei locali di produzione. Verificare dalla scheda di pulizia che i locali siano puliti.	Esistenza sovrapressioni si ☐ no ☐ Locali puliti si ☐ no ☐		
	3	Accedere al locale preparazione soluzione indossando gli indumenti previsti (SOP DSP/BOP320/162) e comportandosi secondo SOP DSP/BOP320/056.			
	4	Verificare lo stato delle seguenti apparecchiature (SOP DSP/BOP320/135): Solutore di preparazione DO01. Sistema di caricamento polvere CFM. Per le apparecchiature pulite allegare la relativa etichetta di stato "PULITO" alla scheda di lavorazione. Riportare la produzione precedente, indicata sul Log Book.	Apparecchiature utilizzabili si ☐ no ☐ si ☐ no ☐ Produzione precedente Lotto_____		

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DT

Batch record: esempio controlli preliminari

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/1 (edizione 4)			Pag. 10 di 23 CODICE
PRODOTTO	Xxxxxxxxxxx 100 mL	Lotto		20398F

RIPARTIZIONE					
Data	N° oper.	Descrizione operazioni	Dati di produzione	Sigla oper.	Sigla verif.
CONTROLLI/OPERAZIONI PRELIMINARI					
	26	In accordo alla SOP DSP/BOP320/075 verificare per identità e quantità la corrispondenza dei materiali di confezionamento primario ricevuti con quanto riportato sulla lista di prelievo. I materiali devono essere i seguenti:	Idoneità materiali / Lotto		
		Flaconi da 100 ml codice 135846	si ☐ no ☐		
		Tappi in gomma clorobutilica diametro 32 mm codice 18941F	si ☐ no ☐		
		Capsule Flip-off diametro 32 mm di colore BLUE 12 codice 110334	si ☐ no ☐		
		L'introduzione dei materiali suddetti nell'area di lavoro deve avvenire secondo la SOP DSP/BOP320/080.			
	27	Verificare l'esistenza della sovrapressione all'interno dei locali di produzione.	Esistenza sovrapressioni si ☐ no ☐		
		Verificare dalla scheda di pulizia che i locali siano puliti.	Locali puliti si ☐ no ☐		

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DT

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/1 (edizione 4)			Pag. 16 di 23 CODICE
PRODOTTO	Xxxxxxxxxxx 100 mL	Lotto		20398F

Data	N° oper.	Descrizione operazioni	Dati di produzione	Sigla oper.	Sigla verif.
		LAVAGGIO FLACONI			
	36	Previo accordo con gli operatori addetti alla ripartizione procedere al carico dei flaconi nella lavaflaconi operando secondo la SOP DSP/BOP320/136. Registrare i parametri operativi nella "SCHEDA LAVAFLACONI" riportata di seguito.			

SCHEDA LAVAFLACONI

Velocità impostata (5200 flaconi/ora)

Ogni 30 minuti registrare i parametri operativi

Ora	Press. acqua riciclo 1	Press. acqua riciclo 2	Press. aria compressa	Press. acqua distillata	Temperatura riciclo 1	Temperatura riciclo 2	Sigla
	Fine						

Data_____ Sigla Assistente Tecnico per revisione_____

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DT

Batch record: esempio IPC (In Process Control)

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/1 (edizione 4)			Pag. 13 di 23 CODICE
PRODOTTO	XXXXXXXXXXXX 100 mL	LOTTO		20398F

SCHEDA DI RIPARTIZIONE

Pag 1 di 2

Controlli iniziali: prelevare 12 flaconi, uno per ogni ago dosatore, e verificare la corretta ghieratura. Sugli stessi flaconi misurare il peso della soluzione fuori linea. I pesi devono essere compresi entro i limiti di scarto. Effettuare la verifica di funzionamento del sistema di scarto della ghieratrice (SOP DSP/BOP320/143).

Ogni 15 minuti: ripetere i controlli suddetti su un solo flacone prelevato a caso dalla linea e registrare il peso sotto la colonna relativa al secondo ago. Qualora fosse fuori uso il sistema automatico di controllo del peso, la verifica deve essere effettuata ogni 30 minuti su 12 flaconi consecutivi.

Ogni 60 minuti: Effettuare la verifica di funzionamento del sistema di scarto della ghieratrice (SOP DSP/BOP320/143).

PESO DI RIPARTIZIONE	LIMITE DI SCARTO INFERIORE	LIMITE DI SCARTO SUPERIORE
136,84 g	134,57 g	141,51 g

ORA	GHIERATURA REGOLARE		AGO 1	*AGO 2*	AGO 3	AGO 4	AGO 5	AGO 6	AGO 7	AGO 8	AGO 9	AGO 10	AGO 11	AGO 12	VERIFICA SCARTO ESITO POSITIVO		SIGLA OPER.
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	
	[si]	[no]													[si]	[no]	

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"

	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DT

Esempio etichette indicazione stato linea/impianto

XXXXXXXXX

DA PULIRE

IMPIANTO ☐ / LINEA ☐ / ATTREZZATURA ☐ _____

ULTIMO PRODOTTO LAVORATO:

CODICE: _____

LOTTO: _____

DATA INIZIO PRODUZIONE: _____ FIRMA _____

XXXXXXXX XXXX

PULITO ☐ **STERILIZZATO** ☐

IMPIANTO ☐ / LINEA ☐ / ATTREZZATURA ☐ _____

ULTIMO PRODOTTO LAVORATO:

CODICE: _____

LOTTO: _____

DATA INIZIO PRODUZIONE: _____ FIRMA _____

XXXXXXXX XXXXX

IN USO

IMPIANTO ☐ / LINEA ☐ / ATTREZZATURA ☐ _____

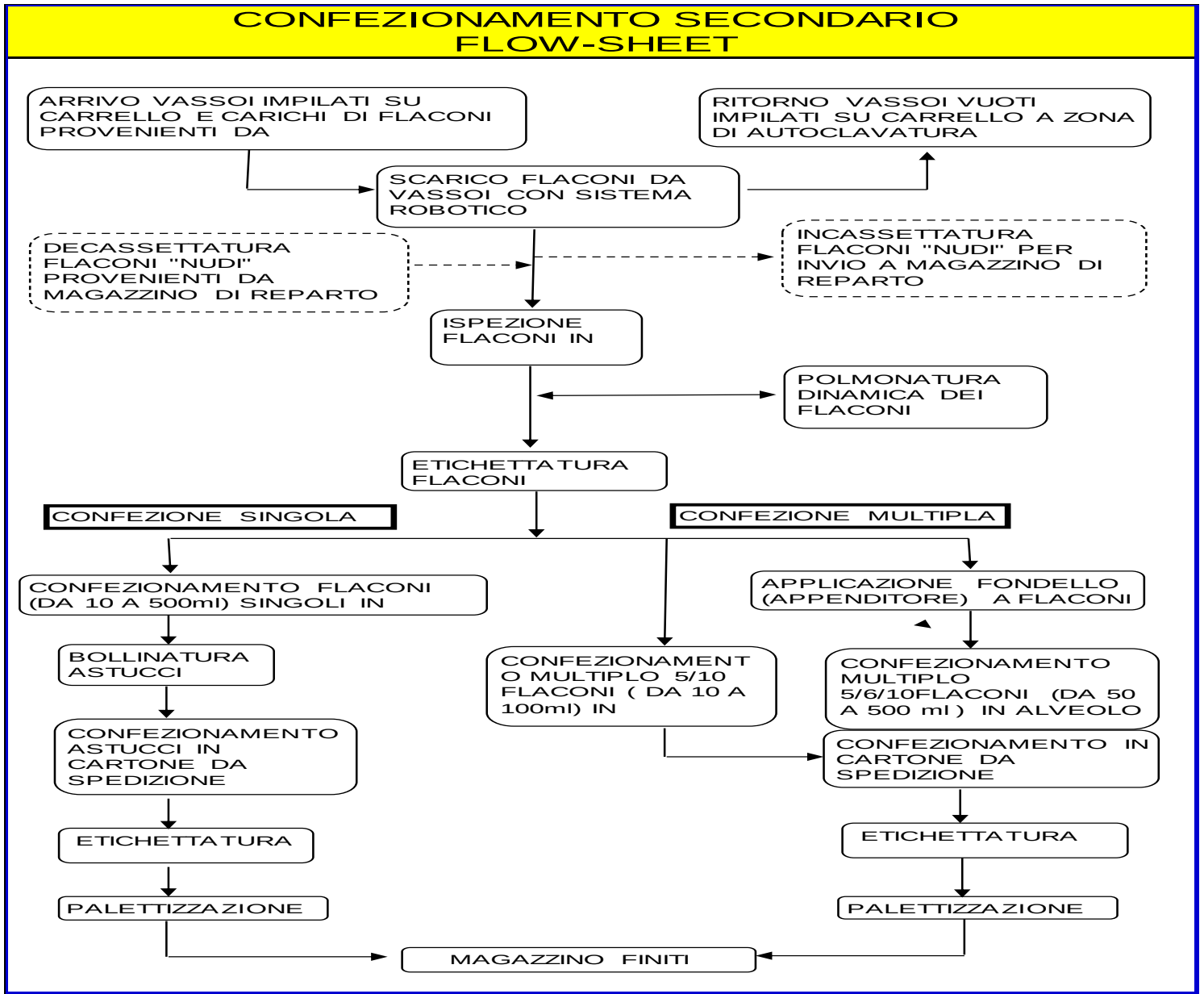
PRODOTTO IN LAVORAZIONE:

CODICE: _____

LOTTO: _____

DATA INIZIO PRODUZIONE: _____ FIRMA _____

Schema a blocchi: processo di confezionamento secondario specialità iniettabile in flaconi



Operazioni finali

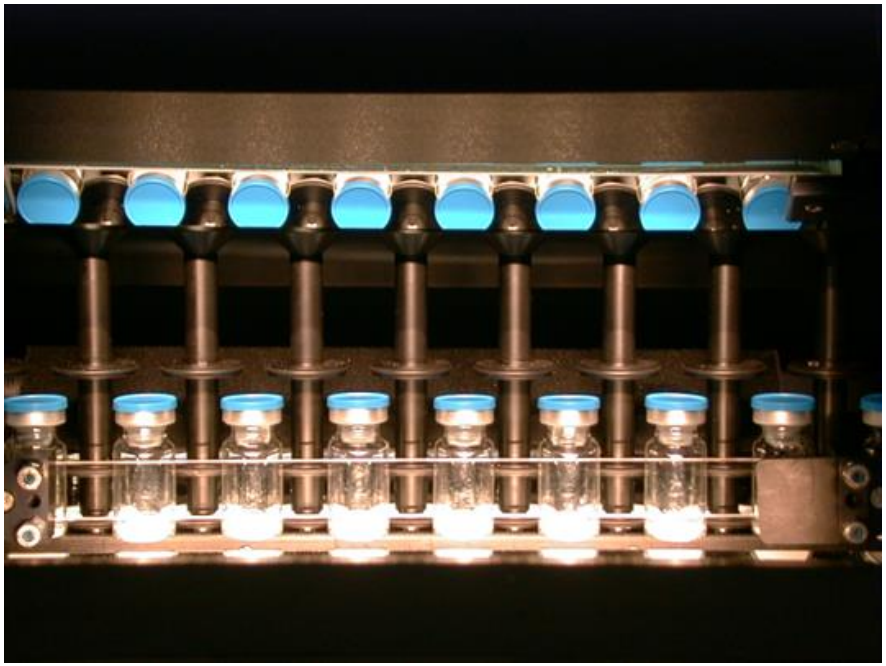
ISPEZIONE

- MANUALE

- SEMIAUTOMATICA:
  Con lenti, riferimenti e movimentazione automatica dell'oggetto da ispezionare

- AUTOMATICA:
  - Tramite telecamere che sfruttano il principio della diffrazione della luce
  - Tramite ultrasuoni
  - Tramite variazioni di potenziali per l'integrità del contenitore (test di tenuta)

Ispezione finale: cernita semiautomatica



La discriminazione tra flacone regolare e flacone respinto è fatta da un operatore.
Le macchine semiautomatiche permettono il movimento continuo dei flaconi ed attraverso sistemi di illuminazione e lenti rendono più efficiente ed efficace la discriminazione delle unità difettose da parte di operatori opportunamente addestrati e qualificati.

Ispezione finale: cernita automatica

- Viene effettuata con macchine dotate di sistemi di illuminazione e di visione, telecamere, in numero variabile.
- A seconda della tipologia dei controlli, delle dimensioni dei contenitori da cernire possono esserci più stazioni di ispezione.
- Le macchine identificano e scartano i flaconi difettosi, inoltre possono ulteriormente suddividere ad esempio gli scarti particellari da quelli cosmetici.

I flaconi vengono messi in rotazione spinta, fermati e sottoposti a fascio di luce: eventuali particelle presenti in soluzione provocano rifrazione e/o assorbimento del raggio di luce incidente.
Le macchine automatiche rispetto a quelle semiautomatiche garantiscono output più elevati, efficienza di controllo costante e ripetitivo nel tempo.

Etichettatura flaconi

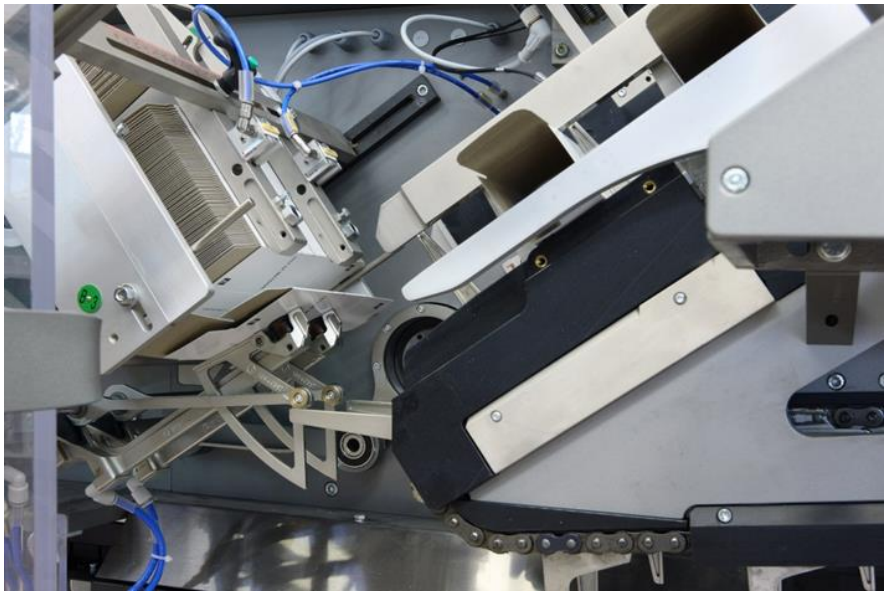
Si usano etichette adesive poste su supporti cartacei o plastici e avvolti su bobine.

Durante lo svolgimento delle bobine vengono effettuati controlli di processo come lettura di codici a barre identificativi del prodotto e vengono stampati i dati variabili.

Gruppo stampa per i dati variabili. Sono solitamente gruppi a trasferimento termico mediante punzoni che imprimono i dati su un nastro inchiostrato.

Questi dati vengono verificati con sistemi a telecamera che garantiscono la correttezza e la completezza dei dati stampati.

Confezionamento finale: astucciatura



Astucciatrici: hanno la funzione di aprire gli astucci, inserire all' interno il foglio illustrativo, il prodotto e chiuderli. Possono essere semiautomatiche o automatiche orizzontali/verticali.

L'istruzione può essere consegnato dalla cartotecnica pre-piegata, stesa o in bobina.

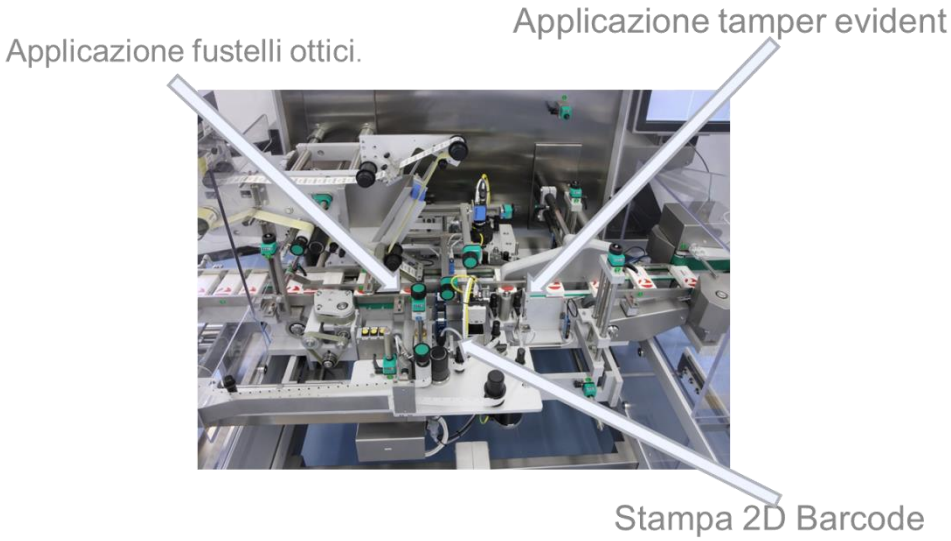
Gli astucci possono essere chiusi in vario modo: ad incastro oppure con punti colla. Per la stampa dei dati variabili si utilizzano i più diversi sistemi di stampa (riporto di inchiostro mediante punzoni imbevuti da rulli preinchiostrati ai più recenti laser o tecnologia HP).

Macchina per applicazione sistemi anticontraffazione

Composta la nostra confezione è possibile, se previsto, apporre dei sigilli sulla chiusura (tamper evident) oppure applicare i fustelli ottici.

Inoltre sempre in questa fase c'è la possibilità di stampare i codici (2D barcode) necessari per la tracciabilità del prodotto.

Sono fasi che possono essere sviluppate con più macchine oppure con singola macchina che gestisce contemporaneamente tutte le fasi.



Fine Linea: incartonatrice/sistemi di pallettizzazione

Al termine del processo l'astuccio viene trasferito alla macchina incartonatrice dove viene composta la scatola finale di spedizione sulla quale viene applicata una etichetta che riporta nome del prodotto e quanto necessario per la gestione del prodotto a magazzino.

Per quanto riguarda la tracciabilità la macchina potrà essere dotata di sistemi a telecamera in grado di leggere il 2 D barcode e dovrà interfacciarsi con server dedicati per l'aggregazione prima del prodotto in scatola e poi della scatola su bancale. La foto rappresenta un carto-pallettizzatore.

Le linee possono essere studiate anche con le due macchine separate; con cartonatrice in linea e con la fase di pallettizzazione remotata in magazzino.

Batch record confezionamento: esempio controlli preliminari

	SCHEDA DI CONFEZIONAMENTO N. 033/Italia (Edizione 1)	Pag. 1 di 13 REPARTO LIQUIDI
PRODOTTO	XXXXXXX 1 BTL x 100 mL ITALIA	
CODICE	752221	

VERIFICA DOCUMENTAZIONE ASSISTENTE TECNICO		DATA LANCIO		RESP. LANCIO	
LOTTO				O.d.P	
DATA DI PREPARAZIONE					
VALIDITÀ	5 ANNI				
DATA DI SCADENZA					
QUANTITÀ	Prevista		Ottenuta		
DATA DI CONFEZIONAMENTO		Inizio		Fine	
LINEA CONF. MDC	☐	SCIROPPI	☐		

MATERIALE NECESSARIO PER IL CONFEZIONAMENTO

Per la descrizione dei materiali da utilizzare e per eventuali particolarità del confezionamento (richiesta stampa del prezzo, presenza di sovrastampa su astucci, ecc.) si veda la SCHEDA DATI PER IL CONFEZIONAMENTO n° 033/Italia allegata.

PARTI DI STERILIZZAZIONE CONFEZIONATE

I	si	no	II	si	no	III	si	no	IV	si	no	Sigla

PARTICOLARITÀ DEL CONFEZIONAMENTO

SCATOLE CON FLACONI PROVENIENTI DA DIVERSE PARTI DI STERILIZZAZIONE			PROVENIENZA FLACONI DI SFUSO (barrare la voce corretta)			
N° scatola	Parti di sterilizzazione	Sigla	Linea di ripartizione	Magazzino di reparto	Magazzino 53	Sigla Ass. Tecnico
			☐	☐	☐	

Motivazione nuova emissione scheda di confezionamento: revisione completa

Sostituisce la scheda emessa nel Gennaio 2003

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
Data di entrata in vigore	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DTS

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/Italia (Edizione 1)	Pag. 2 di 13
PRODOTTO	XXXXXXXXXXXX 1 BTL x 100 mL ITALIA	
CODICE	752221	LOTTO

Data	N° op.	Descrizione operazioni	Dati di produzione	Sigla oper.	Sigla verif.
		CONTROLLI PRELIMINARI SUI MATERIALI DI CONFEZIONAMENTO			
	1	Controllare che: • la tipologia dei materiali sia corretta confrontandola con lo standard di confezionamento (SOP DQCQ/BSPOP/043); • la quantità ricevuta sia corrispondente con quanto riportato nella lista di prelievo (SOP DSP/BOP301/076). Riportare i dati nella scheda di riconciliazione. Per i fustelli ottici utilizzare l'apposita scheda dati riconciliazione fustello ottico. Allegare la lista di prelievo alla presente scheda.			
		CONTROLLI/OPERAZIONI PRELIMINARI ALL'AVVIO DEL CONFEZIONAMENTO			
	2	Verificare la presenza del benestare alla sperlatura sulla scheda di lavorazione dello sfuso.	Presenza benestare [si] [no]		
	3	Registrare il confezionamento precedente, rilevandolo dal log book della linea.	Lotto		
	4	Verificare che nei locali non siano presenti residui di lavorazioni precedenti, quando diversi da quelli da utilizzare.			
	5	Verificare che nei punti macchina indicati non siano presenti residui di lavorazioni precedenti, quando diversi.			
		Punti macchina da controllare			
		Etichettatrice	Polmone di carico, nastri, ingresso macchina, uscita macchina, carico materiali, contenitori degli scarti.		
		Astucciatrice/ bollinatrice	Polmone di carico, nastri, ingresso macchina, uscita macchina, carico materiali, contenitori degli scarti.		
		Cartonatrice	Ingresso macchina, uscita macchina, carico materiali, contenitori degli scarti.		
	6	Introdurre nel locale i materiali di confezionamento e ricontrollare che la tipologia dei sia corretta confrontandola con lo standard di confezionamento (SOP DQCQ/BSPOP/043).			
	7	Controllare la corrispondenza dello sfuso verificando il colore della capsula che dovrà essere **BLU 12**.			
	8	Predisporre il lettore del codice a barre delle etichette, delle istruzioni, degli astucci e dei fustelli ottici (MO DSP/HOP320/082).			

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DTS

Batch record confezionamento: esempio controlli preliminari

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/Italia (Edizione 1)			Pag. 3 di 13
PRODOTTO	XXXXXXXXXXXX 1 BTL x 100 mL ITALIA			
CODICE	752221		LOTTO	

Data	N° op.	Descrizione operazioni	Dati di produzione		Sigla oper.	Sigla verif.
		PREPARAZIONE ETICHETTATRICE				
	9	Sistemare la bobina delle etichette se diverse da quelle utilizzate nella lavorazione precedente.				
	10	Consultare la SCHEDA TIMBRATURA DATI VARIABILI-CASI PARTICOLARI quindi riportare a fianco i dati variabili da stampare sull'etichetta. Rilevare la data di preparazione dalla prima pagina della scheda di lavorazione dello sfuso.	Lotto			
			Data prep.			
			Data scad.			
		In caso di presenza di flag riportare a fianco i dati variabili.	Lotto			
			Data prep.			
			Data scad.			
	11	Se diverso da quello utilizzato nella lavorazione precedente preparare il timbro dei dati variabili del lotto (SOP DSP/BOP322/114), stampare una etichetta (MO 039) e verificare la correttezza del materiale utilizzato (per confronto con lo standard di confezionamento) e dei dati variabili per confronto con quanto riportato nel punto precedente.	Timbro da preparare			
			[si]	[no]		
			Etichetta corretta			
			[si]	[no]		
			Dati corretti			
			[si]	[no]		
	12	Incollare l'etichetta di cui al punto precedente sul retro dell'ultima pagina della presente scheda, riportando accanto la data, la parola "inizio" e la sigla.				
	13	Predisporre il sistema di controllo dei dati variabili (MO 44).				

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DTS

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/Italia (Edizione 1)			Pag. 4 di 13
PRODOTTO	XXXXXXXXXXXX 1 BTL x 100 mL ITALIA			
CODICE	752221		LOTTO	

Data	N° op.	Descrizione operazioni	Dati di produzione		Sigla oper.	Sigla verif.
		PREPARAZIONE ASTUCCIATRICE				
	14	Caricare gli astucci nei caricatori se diversi da quelli della lavorazione precedente.				
	15	Caricare le istruzioni nei caricatori se diverse da quelle della lavorazione precedente.				
	16	Consultare la SCHEDA TIMBRATURA DATI VARIABILI-CASI PARTICOLARI quindi riportare a fianco i dati variabili da stampare sull'astuccio. Rilevare la data di preparazione dalla prima pagina della scheda di lavorazione dello sfuso. Il prezzo deve essere rilevato dalla scheda dati per il confezionamento.	Lotto			
			Data prep.			
			Data scad.			
			Prezzo			
	17	Se diverso dal precedente preparare il timbro dei dati variabili del lotto (SOP DSP/BOP322/114), stampare un astuccio (MO DSP/HOP320/060) e verificare la correttezza del materiale utilizzato (per confronto con lo standard di confezionamento) e dei dati variabili per confronto con quanto riportato nel punto precedente. Allegare alla presente scheda l'astuccio stampato riportando accanto al codice del materiale la data, la parola "inizio" e la sigla.	Timbro da preparare			
			[si]	[no]		
			Astuccio corretto			
			[si]	[no]		
			Dati corretti			
			[si]	[no]		
	18	Prelevare un esemplare di istruzione, verificarne la correttezza (per confronto con lo standard di confezionamento). Allegarlo alla presente scheda riportando accanto al codice del materiale la data, la parola "inizio" e la sigla.				
			Istruzione corretta			
			[si]	[no]		

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DTS

Batch record confezionamento: esempio controlli preliminari

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/Italia (Edizione 1)		Pag. 5 di 13
PRODOTTO	XXXXXXXXXXXX 1 BTL x 100 mL ITALIA		
CODICE	752221	LOTTO	

Data	N° op.	Descrizione operazioni	Dati di produzione		Sigla oper.	Sigla verif.
		PREPARAZIONE BOLLINATRICE				
	19	Sistemare la bobina dei fustelli ottici se diversi da quelli utilizzati nella lavorazione precedente. Predisporre la bollinatrice per l'uso (MO DSP/HOP320/083). Verificare la correttezza del materiale utilizzato (per confronto con lo standard di confezionamento) sul primo esemplare utilizzato. Allegare alla presente scheda il suddetto fustello ottico riportando accanto la data, la parola "inizio" e la sigla.	Fustello ottico corretto			
			[si]	[no]		
		PREPARAZIONE CARTONATRICE				
	20	Caricare le scatole standard se diverse da quelle utilizzate nella lavorazione precedente.				
	21	Consultare la SCHEDA TIMBRATURA DATI VARIABILI-CASI PARTICOLARI quindi riportare a fianco i dati variabili da stampare sull'etichetta esterna. Rilevare la data di preparazione dalla prima pagina della scheda di lavorazione dello sfuso. Allegare la suddetta prima pagina alla presente scheda di confezionamento.	Codice	752221		
			N° flaconi	56		
			Prodotto	XXXXXXXX 100 ML		
			Lotto			
			Data prep.			
			Data scad.			
			Destinazione	C.O.		
	22	Predisporre il PC per la stampa dell'etichetta esterna (MO DSP/HOP320/058), impostando i dati variabili e la destinazione del prodotto. Stampare un'etichetta (MO DSP/HOP320/060) e verificare quindi la correttezza dei dati variabili per confronto con quanto riportato nel punto precedente.	Dati corretti			
			[si]	[no]		
	23	Incollare l'etichetta di cui al punto precedente sul retro dell'ultima pagina della presente scheda riportando accanto la data e la sigla.				

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DTS

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/Italia (Edizione 1)		Pag. 6 di 13
PRODOTTO	XXXXXXXXXXXX 1 BTL x 100 mL ITALIA		
CODICE	752221	LOTTO	

Data	N° op.	Descrizione operazioni	Dati di produzione		Sigla oper.	Sigla verif.
		BENESTARE AL CONFEZIONAMENTO				
	24	Avviare la linea ed effettuare i controlli previsti nella scheda IPC. Al superamento di tutti i controlli previsti dare il benestare.	BENESTARE			
			Ora			
		AVVIO CONFEZIONAMENTO				
	25	Avviare il confezionamento. Pesare una scatola completa (S) e una confezione (C) quindi impostare sul PC della cartonatrice il peso minimo e massimo delle scatole applicando le seguenti formule: Peso minimo = S-(C/2) Peso massimo = S+(C/2) Effettuare alle frequenze prestabilite i controlli previsti nella scheda IPC. Raccogliere i fustelli ottici di scarto nell'apposita scheda raccolta fustelli scartati. Registrare gli interventi meccanici o di reparto nel Log Book.	Peso scatola (S) _____kg Peso confezione (C) _____kg Peso minimo _____kg Peso massimo _____kg			
	26	Raccogliere le scatole da 56 flaconi su bancali da 36 scatole. Allegare ad ogni bancale il bollettino di consegna della specialità confezionata.				
		CAMPIONAMENTI PER L'ARCHIVIO				
	27	**All'inizio** del confezionamento di ogni parte di sterilizzazione prelevare i flaconi confezionati per l'archivio (devono essere complessivamente 30 per ogni lotto di prodotto sfuso) con le seguenti modalità: • 30 flaconi per lotti in un'unica parte; • 15 flaconi per lotti con 2 parti; • 10 flaconi per lotti con 3 parti; • 8 flaconi per lotti con 4 parti. Il numero di parti di sterilizzazione è riportato sul Log Book dell'autoclave Fedegari. Su ogni astuccio deve essere riportata la parte di sterilizzazione. I campioni raccolti devono essere conservati nel locale di confezionamento in una scatola opportunamente identificata fino al completamento della raccolta.	Prelievo campioni per archivio			
			N° parti			
			I parte	N°		
			II parte	N°		
			III parte	N°		
			IV parte	N°		
			Totale	N°		

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DTS

Batch record confezionamento: esempio controlli preliminari

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/Italia (Edizione 1)		Pag. 7 di 13
PRODOTTO	XXXXXXXXXXXX 1 BTL x 100 mL ITALIA		
CODICE	752221	LOTTO	

Data	N° op.	Descrizione operazioni	Dati di produzione	Sigla oper.	Sigla verif.
		FINE CONFEZIONAMENTO			
	28	Al termine del confezionamento: • Allegare all'ultimo bancale il buono di versamento a magazzino, debitamente compilato. Copia dello stesso deve essere allegata alla presente scheda. • Allegare alla presente scheda un esemplare di etichetta completa di dati variabili. Incollarla quindi sul retro dell'ultima pagina della presente scheda, riportando accanto la data, la parola "fine" e la sigla. • Allegare alla presente scheda un esemplare di astuccio completo di dati variabili, di istruzione e di fustello ottico, riportando su ognuno di essi la data, la parola "fine" e la sigla. • Allegare alla presente scheda il report della bilancia della cartonatrice. • Completare la compilazione della scheda di riconciliazione e della scheda dati riconciliazione fustello ottico.	Ora fine confezionamento		
	29	Svuotare la linea e il locale di tutti i materiali che non devono essere utilizzati nel confezionamento successivo. Sostituire i sacchetti per la raccolta dei materiali di scarto. Archiviare lo standard di riferimento. Rendere i materiali di confezionamento avanzati (DSP/BOP301/090) e allegare copia del buono di reso in bianco alla presente scheda.			

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DTS

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/Italia (Edizione 1)		Pag. 8 di 13
PRODOTTO	XXXXXXXXXXXX 1 BTL x 100 mL ITALIA		
CODICE	752221	LOTTO	

SCHEDA IPC

N°	Freq.	VERIFICA	Inizio	ORA								
1	O	Identità flacone (colore capsula, volume)										
2	O	Flacone etichettato (identità etichetta, dati variabili)										
3	O	Astuccio (identità, dati variabili, identità istruzione)										
4	G	Funzionamento lettore di codice etichetta (SOP DSP/BOP301/058)										
5	G	Funzionamento lettore di codice astuccio (SOP DSP/BOP301/058)										
6	G	Funzionamento lettore di codice istruzione (SOP DSP/BOP301/058)										
7	G	Funzionamento lettore di codice fustello ottico (SOP DSP/BOP301/058)										
8	G	Funzionamento lettore di codice n° progressivo fustello ottico (SOP DSP/BOP301/058)										
9	G	Funzionamento lettore dati variabili etichetta per assenza dati										
10(**)	G	Funzionamento lettore dati variabili etichetta per dati non leggibili										
11(**)	G	Funzionamento lettore presenza istruzione										
12(*)	G	Funzionamento lettore presenza istruzione nell'astuccio.										

Frequenza di controllo:
- O = da effettuarsi a inizio lavorazione e poi ogni ora;
- G = da effettuarsi a inizio lavorazione e ogni 3 ore.

Allegare alla scheda di lavorazione i materiali utilizzati per i controlli n° 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

(**) Il controllo non può essere effettuato presso la linea sciroppi.

(*) Il controllo non può essere effettuato:
- presso la linea sciroppi;
- con flaconi da 200 ml;
- con flaconi da 20 ml.

In caso di guasto dei lettori di codice applicare la SOP DSP/BOP301/054.

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DTS

Batch record confezionamento: esempio riconciliazione

REPARTO LIQUIDI	SCHEDA N. 033/Italia (Edizione 1)			Pag. 9 di 13
PRODOTTO	XXXXXXXXXXX 1 BTL x 100 mL ITALIA			
CODICE	752221		LOTTO	

RICONCILIAZIONE PRODOTTO SFUSO (da compilare solo per i flaconi provenienti da magazzino)

DESCRIZIONE	LOTTO	QUANTITÀ RICEVUTA	QUANTITÀ USATA	QUANTITÀ SCARTATA	QUANTITÀ AVANZATA	BILANCIO (*) (98÷100%)
XXXXXXXXXXX 1 btl x 100 mL						

(*)Bilancio = ((Usata + Scartata) / (Ricevuto – Avanzata)) x 100

RICONCILIAZIONE MATERIALI

DESCRIZIONE	LOTTO	QUANTITÀ						BILANCIO(**) (98÷100%)
		Ricevuta	Residua	Usata	Scartata	Distrutta	Avanzata	
Etichette								
Istruzioni								
Astucci								
Scatole standard								

(**)Bilancio = ((Usata + Scartata + Distrutta) / (Ricevuta + Residua – Avanzata)) x 100

Data: _____ Verificatore: _____

SEGNALARE OGNI ANOMALIA AL SUPERIORE DIRETTO E REGISTRARLA ALLA PAGINA "ANOMALIE"			
	Redatta da	Approvazione CQ	Approvazione DTS

"CIÒ CHE DOBBIAMO IMPARARE, LO IMPARIAMO FACENDO"

(Aristotele)

Grazie a tutti per l'attenzione!

paolo.mornata@bracco.com

Back up slides

Prevenzione della contaminazione crociata durante la produzione

- Si dovrà evitare che una materia o un prodotto vengano contaminati da un'altra materia prima o prodotto.
- Questo rischio di contaminazione crociata accidentale deriva dal rilascio non controllato di polveri, gas, vapori, aerosol e organismi provenienti da sostanze e prodotti del processo di lavorazione, da residui presenti nelle attrezzature e dagli indumenti degli operatori.
- L'entità del rischio varia a seconda del tipo di contaminante e di prodotto in questione.
- I prodotti per i quali è probabile che la contaminazione produca le conseguenze più gravi sono quelli iniettabili, ad alte dosi e/o somministrati per lunghi periodi.
- La contaminazione crociata andrà evitata ricorrendo ad idonee misure di carattere tecnico ed organizzativo.

Prevenzione della contaminazione crociata durante la produzione

Misure tecniche

- Fabbricare prodotti rischiosi in aree separate (misura obbligatoria per prodotti quali penicillina, vaccini vivi ed alcuni preparati biologici).
- Un adeguato sistema di compartimenti a tenuta d'aria e di estrazione dell'aria.
- Ricorrere a sistemi chiusi di produzione.
- Mantenere gli indumenti protettivi all'interno delle aree nelle quali vengono lavorati i prodotti che presentano particolari rischi di contaminazione crociata.
- Effettuare prove per individuare la presenza di residui.

Misure organizzative

- Corretto flusso di materiali e personale
- Procedure di pulizia convalidate e dettagliate
- Controllo dell'avvenuta pulizia prima di iniziare una lavorazione
- Identificazione dello stato di pulizia delle attrezzature

Convalida

- Gli studi di convalida dovranno consolidare le norme di buona fabbricazione e svolgersi conformemente a procedure ben definite; i risultati e le conclusioni di tali studi andranno registrati.

- Al momento dell'industrializzazione di un nuovo prodotto trasferito dalla ricerca o di un prodotto trasferito da altro sito, si dovrà dimostrare che il processo di produzione è idoneo. Si dovrà fornire evidenza documentale che uno specifico processo produrrà costantemente un prodotto che soddisfa i pre determinati criteri di accettazione.

- Una convalida sarà necessaria per le modifiche significative del processo di produzione, inclusi eventuali cambi di attrezzatura o dei materiali che siano potenzialmente in grado di influenzare la qualità del prodotto e/o la qualità richiesta.

- Processi e procedure andranno sottoposti ad una riconvalida critica periodica per garantire che consentano sempre di conseguire i risultati desiderati.

Materie prime

- L'approvvigionamento delle materie prime costituisce un'operazione estremamente importante e critica; deve essere effettuata da persone che abbiano una competenza specifica ed approfondita dei fornitori.
- Andranno utilizzate soltanto materie prime provenienti da fornitori qualificati ed approvate dal servizio qualità.
- Andranno previste procedure o misure adeguate per garantire l'identificazione del contenuto di ogni recipiente
- Per ogni consegna andranno verificati i recipienti per controllare l'integrità dell'imballaggio e dei sigilli e per verificare che la nota di consegna corrisponda alle etichette apposte dal fornitore.
- Nelle aree di immagazzinamento le materie prime dovranno essere etichettate in modo adeguato e le etichette dovranno arrecare le seguenti indicazioni:
  - ✓ Denominazione del prodotto e codice specifico dell'azienda
  - ✓ Numero assegnato al lotto all'atto dei ricevimento
  - ✓ La condizione del contenuto(quarantena, accettato, respinto ecc.)
  - ✓ Ove opportuno una data di scadenza
- Le materie prime andranno distribuite soltanto da persone designate conformemente a quanto previsto da procedure scritte.

Operazioni del processo di produzione di prodotti semilavorati e sfusi

- Prima di avviare qualunque operazione di produzione si dovrà provvedere a garantire che l'area di lavoro e le attrezzature risultino pulite e sgombre da materie prime, prodotti, residui di prodotti, o documenti non necessari per l'operazione che si intende avviare.
- Si dovranno effettuare e registrare tutti i controlli di processo e quelli ambientali ritenuti necessari.
- Ogni deviazione significativa della resa prevista andrà registrata ed esaminata.

Materiali di confezionamento

- Alle operazioni di acquisto, gestione e controllo dei materiali di confezionamento primario e secondario, verrà dedicata la stessa attenzione che alle materie prime.
- Una cura particolare sarà riservata al materiale stampato (etichette, astucci, fogli illustrativi, bollini ottici), che andrà immagazzinato in adeguate condizioni di sicurezza che escludano l'accesso di persone non autorizzate. I materiali di confezionamento andranno consegnati ai reparti di produzione soltanto da personale autorizzato e seguendo procedure approvate.
- Ogni fornitura o lotto di materiale di confezionamento dovrà ricevere un numero specifico di riferimento od un marchio di identificazione, a prescindere dal fatto che si tratti di un materiale di confezionamento primario o secondario.
- Il materiale di confezionamento che risulti scaduto od obsoleto andrà distrutto e l'operazione registrata.

Confezionamento 1/2

- Nel redigere un programma di confezionamento occorrerà prestare particolare attenzione a minimizzare i rischi di mix-up. Prodotti diversi non dovranno essere confezionati nelle immediate vicinanze uno dell'altro.
- Prima di avviare le operazioni si dovrà garantire che l'area di lavoro, la linea di confezionamento, le macchine e le altre attrezzature risultino pulite e sgombere da qualsiasi prodotto, materiale o documento precedentemente impiegato.
- La verifica della pulizia della linea dovrà svolgersi in base ad un adeguato elenco dei punti da controllare e dovrà essere registrata.
- Il nome ed il numero di lotto del prodotto in lavorazione dovranno figurare su ogni linea o centro di confezionamento.
- Tutti i prodotti e i materiali di confezionamento da impiegare andranno controllati all'atto della consegna al reparto per verificarne quantità, identità, e la conformità alle istruzioni per il confezionamento.
- Controllare e registrare che vengano effettuate correttamente eventuali operazioni di stampigliatura (numeri di codici e date di scadenza).

Confezionamento 2/2

- Si dovrà procedere a controlli per garantire che eventuali lettori elettronici di codici, contatori di etichette o dispositivi analoghi funzionino correttamente.
- Le informazioni stampate o impresse a secco sui materiali di confezionamento dovranno essere ben spaziate e resistenti alla scoloritura od alla cancellazione.
- Tra i controlli in linea durante il confezionamento dovranno rientrare almeno quelli riguardanti i seguenti punti:
  - Aspetto generale delle confezioni
  - Completezza delle confezioni
  - Correttezza dei prodotti e dei materiali di confezionamento impiegati
  - Correttezza di eventuali scritte e sovrastampe
  - Corretto funzionamento dei dispositivi di controllo presenti sulla linea
- I campioni prelevati dalla linea di confezionamento non dovranno venirvi reimmessi.
- Ogni discrepanza significativa od insolita osservata nel corso della riconciliazione tra il quantitativo di prodotto sfuso e di materiale stampati di confezionamento ed il numero di unità prodotte andrà indagata e giustificata in modo soddisfacente prima di approvare il prodotto.
- Al termine di un'operazione di confezionamento qualunque materiale di confezionamento non utilizzato e recante numero di codice del lotto di produzione andrà distrutto e tale operazione registrata.

Prodotti finiti

- I prodotti finiti andranno tenuti in quarantena sino a quando non siano definitivamente approvati.
- Le operazioni di valutazione dei prodotti finiti sono competenza del Controllo qualità.
- Dopo l'approvazione i prodotti finiti andranno immagazzinati, come scorte utilizzabili.

Materiali respinti, recuperati e resi

- I materiali ed i prodotti respinti dovranno venir chiaramente contrassegnati come tali ed immagazzinati separatamente in zone ad accesso riservato. Essi dovranno essere restituiti ai fornitori o all'occorrenza venir rilavorati o distrutti; qualunque sia la destinazione prescelta essa dovrà essere approvata e registrata da personale autorizzato.
- La rilavorazione è un caso eccezionale ed è ammissibile solo qualora la qualità del prodotto finale non ne risulti influenzata.
- La necessità di controlli aggiuntivi da svolgere su un dato prodotto finito che sia stato rilavorato è valutata congiuntamente da QC/QA/QP.