



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

Dott. Matteo Cerea

Documentazione GMP

Dr.ssa Adriana Logambino QA Compliance



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

Normative EU GMP – US GMP



EU-cGMP Current Good Manufacturing Practices - Volume 4 Eudralex

Part I Chapter 4-Documentation

- *4.3 Generation and Control of Documentation*
- *4.17 4.18 Manufacturing Formula and Processing Instructions*
- *4.19 Packaging Instructions*
- *4.20 Batch Processing Record*
- *4.21 Batch Packaging Record*

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*

Requisiti Generali



Le normative richiedono che i produttori devono avere delle istruzioni scritte per un processo di fabbricazione specifico. Queste istruzioni vengono riportate nel **Master Batch Record (MBR)** noto anche come **Master Manufacturing Record (MMR)** o **Record di Produzione Master (MPR)**

Requisiti generali per un MBR (4.3)

- deve essere scritto in modo comprensibile, chiaro, semplice per facilitare l'utilizzatore e a chi lo consulta nel tempo.
- deve essere essenziale ma contenere tutte le informazioni necessarie per svolgere quel processo produttivo.
- deve essere redatto (persona esperta), condiviso e rivisto dagli utilizzatori e approvato per poi essere utilizzato.
- deve essere identificato da codice + versione (es. XXX rev.01)
- data di entrata in vigore
- deve riportare la storia delle revisioni

MASTER BATCH RECORD



Il metodo e la formula di fabbricazione riportati nel MBR sono presenti all'interno del dossier di registrazione del prodotto che viene depositato presso AIFA. Il dossier di registrazione è un documento che contiene i dati del prodotto dalla sperimentazione preclinica fino alle fasi di produzione.

Il MBR viene sempre ispezionato dalle autorità importante pertanto verificare che quanto riportato all'interno del MBR sia conforme con il dossier di registrazione del prodotto.

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

MASTER BATCH RECORD



Il Master Batch Record ha diverse sezioni:

- **La Formula di fabbricazione (4.17)**

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.

- **Le Istruzioni per la lavorazione ed il confezionamento (4.17-4.18)**

Includono: locale dove eseguire la lavorazione, le strumentazioni/equipment da usare, procedure di pulizia da seguire, istruzioni per i controlli in process (IPC) istruzioni su come conservare il prodotto, materiali di confezionamento da usare ecc..

MASTER BATCH RECORD



- **Rendiconto di lavorazione (4.19-4.20-4.21)**

Il rendiconto di lavorazione di un lotto non è altro che il Batch Record compilato (executed batch Record).

Viene compilato dagli operatori durante le singole operazioni del processo di lavorazione riportando tutti i dati richiesti dal document:

- Materiali di confezionamento usati (es. etichetta del prodotto dove compaiono data scadenza e lotto)
- Lotto e quantità degli starting materials usati
- Identificativi degli equipment usati
- Risultati degli IPC
- Firme e date degli operatori che attestano le attività eseguite ecc..

Batch Record: Compilazione (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.

➤ *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 (4.7 4.8 4.9)

ESEMPIO DI CORREZIONE

~~97,6~~ 97,6 AL 10 FEB 18 Correzione ovvia

$\frac{85+13}{100} = 99\%$ Resa 98% AL 10.FEB.18 Correzione ovvia

~~97,6~~ 98,7* AL 10.FEB.2018

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

Batch Record: Compilazione (4.7 4.8 4.9)

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
 - verifica da parte di una seconda persona per individuare e correggere errori

Batch Record: Compilazione (4.7 4.8 4.9)

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 un storia completa del lavoro svolto.

Batch Record: Review



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
- Lista dei materiali usati per la produzione del lotto ecc...

Accuratezza

L'accuratezza è piuttosto complessa viene verificato in modo dettagliata:

- Correttezza del numero di lotto
- Correttezza della data di scadenza
- Attendibilità dei dati (dati non chiari, troppe cancellature, illegibili)
- Verifica dei calcoli
- Eventuali deviazioni, OOS, change control

Batch Record: Review

COME-COSA VERIFICARE

La Batch Record review viene fatta dal Quality Assurance attraverso una check list per dimostrare che i lotti siano stati effettivamente controllati ed approvati.

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

Dopo il completamento della review vi è l'approvazione finale (release da parte della QP) del lotto fabbricato.

ESEMPIO CHECK LIST

NUMERO DI LOTTO	
CODICE PRODOTTO	
DESCRIZIONE PRODOTTO	
DATA DI INIZIO E FINE PRODUZIONE	

Verifica Batch Record		
Controllo	Esito (Conforme/ Non Conforme)	Note/Riferimenti
Presenza di tutte le pagine del BR	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
BR correttamente compilato e completo in termini operativi. Eventuali note esplicative risultano chiare e complete.	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Presenza di tutte le sigle degli operatori coinvolti durante la lavorazione del lotto	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Presenza della sigla di verifica del supervisore	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Presenza della firma del GMP Manufacturing Manager	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Coerenza di date e orari all'interno del BR	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Le correzioni sono chiare, datate, siglate e, se necessario, motivate	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Tutti i campi non compilati riportano la dicitura NA e sono barrati, datati e siglati	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Presenza delle etichette e conformità al capitolato di riferimento	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Verifica stato di rilasciato di materiali / reagenti	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Verifica rispetto dei range relativi a parametri di processo critici (quali ad es. temperatura di conservazione)	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	

Verifica deviazioni / Change / OOS		
Controllo	Esito (SI/NO)	Note/Riferimenti
Sono state identificate deviazioni/ change e OOS	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	

NOTE

QUALIFICA	NOME COGNOME	FIRMA	DATA
QUALITY ASSURANCE			

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). 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.

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 definisca la gestione e emissione del PQR.

- Per prodotti che vengono fabbricati meno di una volta all'anno e per cui non è possibile l'emissione annuale del PQR può essere definito all'interno della SOP un numero significativo di lotti prima di emettere il documento.
- Documento di partenza da cui prendere i dati è il batch record

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

Product Quality Review (PQR)

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

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

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.