

**AIDE-MEMOIRE IN USO ALL'UNITA' ISPEZIONI MATERIE PRIME PER LE ISPEZIONI  
ALLE AZIENDE CHE EFFETTUANO OPERAZIONI DI  
RIPARTIZIONE/RICONFEZIONAMENTO/RIETICETTATURA DI MATERIE PRIME  
FARMACOLOGICAMENTE ATTIVE**

Il presente Aide-memoire è stato concepito come integrazione a quanto già pubblicato dal PIC/S relativamente alle ispezioni ai siti di produzione di materie prime farmacologicamente attive (AIDE-MEMOIRE INSPECTIONS OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS) e costituisce lo strumento attualmente in uso all'Unità Ispezioni Materie Prime dell'AIFA.

La pubblicazione di questo documento vuole essere un contributo dato alle aziende per la preparazione delle ispezioni di attivazione do officine che effettuano operazioni di ripartizione/riconfezionamento/rietichettatura di materie prime farmacologicamente attive.

I riferimenti normativi e tecnici sono il D.L.vo 219/2006 e ss. mm. (che ha abrogato il precedente D.L.vo 538 del 30 dicembre 1992) e le EudraGMP parte II.

<b>ARGOMENTO</b>	<b>DOMANDE</b>	<b>DOCUMENTI DA CHIEDERE / ATTIVITA' DA ESEGUIRE</b>	<b>RIFERIMENTI (GMP parte II, D.L.vo 219/2006, ecc)</b>
<b>GENERALE – GESTIONE DELLA QUALITA'</b>			
Autorizzazioni	Per quale tipo di attività è già autorizzata l'azienda?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autorizzazioni AIFA, MinSal, Regioni, ecc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autorizzazioni AIFA art. 50 e 99 D.L.vo 219/2006)</li> </ul>
Fornitori	Come avviene la qualifica dei fornitori italiani di API?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Autorizzazione AFA</li> <li>• Report dell'Audit fatta dalla QP (o un suo incaricato) dell'azienda ispezionata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D.L.vo 219/2006 art. 3-4</li> <li>• 7.11</li> </ul>
	Come avviene la qualifica dei fornitori di API prodotti in area EU?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Report dell'Audit fatta dalla QP (o un suo incaricato) dell'azienda ispezionata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D.L.vo 219/2006 art. 3-4</li> </ul>

	<p>Come avviene la qualifica dei fornitori di API prodotti in Paesi Terzi?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Certificato GMP rilasciato da un Paese EU o con MRA (preferibile)</li> <li>• Certificato GMP rilasciato dal Paese in cui l'API è prodotto</li> <li>• Report ispettivo di un'Autorità Regolatoria</li> <li>• Audit fatta dalla QP del broker, trader ecc, da una consociata e comunque da un auditor qualificato su delega della QP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D.L.vo 219/2006 art. 3-4</li> </ul>
	<p>L'acquisto degli API viene effettuato tramite broker/trader ecc. o direttamente dalle aziende che lo hanno prodotto?</p> <p>Esiste ed è applicato un sistema per la tracciabilità delle informazioni fino al produttore originale?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certificato GMP del produttore originale</li> <li>• Report ispettivo di un'Autorità Regolatoria</li> <li>• Report dell'Audit fatta dalla QP del broker, trader ecc, da una consociata e comunque da un auditor qualificato su delega della QP</li> <li>• Presenza dei Certificati di Analisi del produttore originale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17</li> </ul>
	<p>In caso di importazione da Paesi Terzi, l'azienda è autorizzata dall'AIFA ad importare tale API?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decreto AIFA</li> <li>• Richiesta di autorizzazione all'importazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D.L.vo 219/2006 art. 3-4</li> </ul>
	<p>Esistono capitolati tecnici con i fornitori (API , materiali di confezionamento, analisi conto terzi, ecc)?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capitolati tecnici con la definizione delle responsabilità firmati dalle due parti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7.12, 7.14</li> </ul>
	<p>Esistono capitolati tecnici con i clienti cui viene ceduto l'API dopo la manipolazione?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capitolati tecnici con la definizione delle responsabilità firmati dalle due parti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 tutto</li> </ul>
	<p>L'API è stato/verrà sottoposto a gammatura? Se sì, esiste un capitolato tecnico con chi ha eseguito/seguirà la gammatura?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capitolati tecnici con la definizione delle responsabilità firmati dalle due parti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 tutto</li> </ul>

<b>MAGAZZINI</b>			
Gestione materiale e controlli preliminari	Viene effettuata la verifica di conformità documentale dell'API in entrata (certificati di analisi, bolla di accompagnamento, etichette)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Bolle di accompagnamento</li> <li>• Etichette sui colli</li> <li>• Specifiche approvate per l'acquisto degli API</li> <li>• Certificati di Analisi del produttore originale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7.20</li> <li>• 17.20</li> </ul>
	Viene verificata l'integrità del materiale in entrata?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Documentazione attestante l'avvenuto controllo visivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7.20</li> </ul>
	Il materiale deve essere trasportato in condizioni particolari?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Specifiche dell'API</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7.40, 7.42</li> </ul>
	Sono state rispettate le condizioni di trasporto (registratore di temperatura, ecc)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Contratto con il vettore</li> <li>• Verifica tracciato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7.40, 7.42</li> </ul>
	Il materiale deve essere conservato in condizioni particolari?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Registrazione condizioni ambientali del locale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7.40, 7.42</li> </ul>
locali	Il campionamento dell'API avviene in un'area dedicata?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Ispezione dell'area</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7.34</li> <li>• 17.40</li> </ul>
	Quale criterio viene seguito per effettuare il campionamento dei materiali in entrata?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Registro del campionamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7.33</li> </ul>
	Vi è netta separazione fra le aree di quarantena/approvato/respinto?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Ispezione del magazzino</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4.11, 4.13, 4.14,</li> <li>• 7.10, 7.20</li> </ul>
	Esiste un sistema convalidato per la gestione dei dati relativi ai materiali in entrata?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventuale convalida del software</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6.30,</li> <li>• 5.4</li> </ul>
<b>AREA PRODUZIONE/FINISSAGGIO/CONFEZIONAMENTO</b>			
Equipment	Le attrezzature impiegate sono dedicate agli API per i quali è prevista la sola attività di macinazione/micronizzazione confezionamento/riconfezionamento?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ispezione del reparto</li> <li>• Elenco attrezzature</li> <li>• Elenco API lavorati dall'azienda</li> <li>• Logbook macchina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17.5</li> </ul>

Equipment	Quali classi di API passeranno su quelle attrezzature? È corretta la classificazione degli API secondo il Decreto 27/05/1999?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decreto AIFA</li> <li>• Elenco API lavorati dall'azienda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17.5,</li> <li>• 8.1, 8.52,</li> <li>• Decreto 27 maggio 1999</li> </ul>
Cleaning	Come avviene la pulizia delle aree di produzione?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Cleaning</li> <li>• Registro pulizie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.2 tutto,</li> <li>• 12.7 tutto</li> </ul>
Attività	L'azienda effettua operazioni che possono essere classificate come produzione di semilavorato farmaceutico?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DMF, dossier di AIC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La produzione rientra nella fabbricazione di farmaco finito (ispezioni GMP)</li> </ul>
	L'azienda provvede al prelievo ed alla conservazione dei controcampioni ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Batch record</li> <li>• Registro controcampioni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11.63, 11.7 tutto</li> </ul>
	In caso di riconfezionamento/rietichettatura, viene mantenuta anche l'etichetta originale?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Ispezione area produttiva magazzino finiti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17.20</li> </ul>
	Le nuove etichette mantengono anche le informazioni originali (nome/indirizzo del produttore originale, ecc)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP (ci deve essere anche un facsimile etichetta)</li> <li>• Ispezione area produttiva e magazzino finiti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17.20</li> </ul>
<b>CONTROLLO QUALITA'</b>			
Stabilità	Viene effettuata la messa in stabilità dell'API dopo la lavorazione (macinazione/micronizzazione) od il riconfezionamento?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Piano di stabilità</li> <li>• Dati di stabilità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17.5</li> </ul>
Validità	Vi sono studi di stabilità a supporto dell'expiry/retest date in seguito alla lavorazione (macinazione/micronizzazione) o ad il riconfezionamento?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Dati di stabilità</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17.5</li> </ul>
	Sono stati fatti il trasferimento e la convalida dei metodi di analisi?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOP</li> <li>• Protocolli e report del trasferimento / convalida del metodo di analisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12.8 tutto</li> </ul>