

Le MONOGRAFIE di

**NCF**  
NOTIZIARIO CHIMICO FARMACEUTICO

# DATA INTEGRITY WITH ELECTRONIC BATCH RECORD & BIG DATA

COLLEZIONARE DATI PER CONFRONTARE,  
AVERE CERTEZZA DELLE INFORMAZIONI  
E CONOSCERE PER DECIDERE

Giuseppe Nocita



# indice

---

**1.**

**Introduzione**

**2.**

**Electronic Batch Record (eBR)**

**3.**

**Big Data**

**4.**

**OEE**

**5.**

**Benefici di adozione**

**6.**

**Mettiamo tutto a fattor comune**

**7.**

**Casi di utilizzo e possibilità in ambienti con applicazioni software eterogenee**

**8.**

**Valutazione sulle opportunità per l'industria farmaceutica e i vantaggi competitivi della I 4.0**

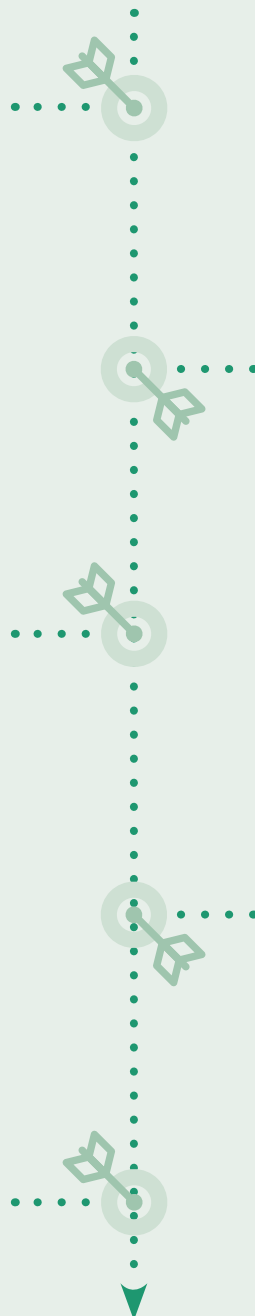


# Obbiettivi monografia

ASSICURARE LA  
CORRETTEZZA,  
L'IMMODIFICABILITÀ  
e L'INTEGRITÀ (DATA  
INTEGRITY) DEI DATI  
RACCOLTI IN AMBITO  
FARMACEUTICO

COLLEZIONARE GRANDI  
QUANTITÀ DI DATI (BIG  
DATA), DI TIPOLOGIA  
ETEROGENEA MA  
CON ALTO VALORE  
INFORMATIVO

VALUTARE I BENEFICI  
DI ADOZIONE  
DI EBR E OEE



TRACCIARE LA CORRETTA  
ESECUZIONE DI OGNI  
FASE DEL PROCESSO  
PRODUTTIVO MEDIANTE  
UN DOCUMENTO  
UFFICIALE, L'*ELECTRONIC  
BATCH RECORD (eBR)*

DEFINIRE IL  
RENDIMENTO  
GLOBALE DI UNA  
RISORSA PRODUTTIVA  
MEDIANTE IL CALCOLO  
DELL'INDICATORE OEE  
(OVERALL EQUIPMENT  
EFFECTIVENESS)

# 1. Introduzione

---

L'integrità del dato raccolto è alla base del Sistema Qualità aziendale per l'industria farmaceutica e non solo. La correttezza e l'immodificabilità del dato rilevato hanno radici antiche, basate sulla volontà di garantire che i prodotti immessi sul mercato rispettino scrupolosamente le caratteristiche qualitative e quantitative attese dal mercato stesso. Tale risultato si ottiene tramite elementi di oggettivazione che eliminino l'interpretazione personale dell'informazione; basti pensare che tra i documenti presentati nel *Cahiers de doléances*, nella Francia pre-Rivoluzione, era frequente la richiesta di standardizzazione e oggettivazione dei pesi e delle misure come elemento che consentisse al compratore di confrontare chiaramente il prodotto acquistato.

Con il passare del tempo, gli elementi di confutazione del dato sono diventati il pane quotidiano di Enti regolatori e Istituzioni, che si sono trovati a ricoprire il ruolo di garanti *super partes*. Ne converremo, quindi, che l'integrità del dato su farmaci e principi attivi è ancor più importante e strettamente legata alla Salute Pubblica e alla relativa tutela.

Con l'introduzione di sistemi di rilevazione automatica del dato e relativo immagazzinamento, lo stretto legame tra i sistemi informativi aziendali (processi informatici di base e complessi e sistemi di supporto alla produzione) e le procedure di qualità si è reso ancor più saldo, determinando implicazioni operative significative. Sia quando il dato è rilevato dall'utilizzatore e poi riportato sul sistema, sia quando invece viene catturato direttamente da dispositivi mecatronici e archiviato informaticamente, l'immutabilità dello stesso e la relativa conservazione sono elementi di attenzione e verifica.

Il punto su cui riflettere è che queste attività possono essere erroneamente intese come aumenti della complessità, delle operatività e, in ultima analisi, dei costi; tale valutazione, comprensibile in prima istanza, è sostanzialmente errata dal momento che, nella realtà, oltre alla trasparenza delle informazioni rispetto a terzi coinvolti – che risulta obbligo formale oltre che morale – l'integrità del dato informatico è un reale strumento di velocizzazione del business, un sistema di miglioramento continuo, un elemento di gestione che consente di capire nel dettaglio il processo anche a un soggetto aziendale non direttamente coinvolto e un elemento di competitività estremamente potente.

Con l'affermarsi delle modalità dell'*Industria 4.0*, il dato raccolto nei diversi punti del processo, includendo quindi tutte le fasi di acquisto, produzione, analisi, lavorazione, commercializzazione e marketing, diventa sempre più rilevante, acquisendo il nome di "Big Data" o, in sostanza, di informazione correlata e non necessariamente inizialmente strutturata su cui basare valutazioni e scelte per il futuro e migliorare l'insieme stesso dei processi. Big data quindi è una collezione estremamente ampia, eterogenea e versatile di informazioni inerenti a processi correlati; attenzione però a non confondere "Big Data" con "a lot of data" che, di contro, rappresentano un problema e non un beneficio.

### 1.1 DATA INTEGRITY

Per Data Integrity si intende, relativamente alla sicurezza informatica, la protezione dei dati in qualsiasi forma aggregata, in modo che siano impossibili o, meglio, difficilmente realizzabili, eventuali modifiche - siano queste derivanti da azioni accidentali o volute. Sono compresi anche gli inserimenti tardivi o il rimpiazzo di interi insiemi di dati per simulare la contiguità. Questa definizione è comunque limitata e, facendo riferimento alla letteratura FDA, EU e UK, di fatto si valuta l'integrità del flusso dei dati nell'intero ciclo di vita del dato stesso e dei processi che lo manipolano. Secondo l'approccio Data Integrity in un processo, i dati devono essere "ALCOA", cioè soddisfare 5 requisiti generali:

- A - Attributable to the person generating the data
- L - Legible and permanent
- C - Contemporaneous
- O - Original record (or "true copy")
- A - Accurate.

Ai requisiti "ALCOA" si aggiungono anche i requisiti "CEA":

- C - Complete: completo (tutto quanto generato sul singolo lotto, per esempio)
- C - Consistent: coerente per tutto quanto raccolto e durante tutto il suo lifecycle
- E - Enduring: duraturo (salvato su un "supporto" resistente/affidabile/sicuro)
- A - Available: accessibile per consultazione durante tutto il ciclo di vita del dato.

### ALCOA: FDA's Data Integrity Focus



## 2. Electronic Batch Record (eBR)

---

Il Batch Record, in conformità con le *Current Good Manufacturing Practice* (CGMP), è il documento che consente di tracciare ogni singola fase e operazione del processo produttivo per ciascun lotto, garantendo quindi la loro corretta esecuzione; lo scenario attuale spesso vede l'utilizzo di una copia conforme, Batch Record cartaceo, di un Master Batch Record stampato e firmato dalle figure responsabili. La cattura del dato è realizzata manualmente con responsabilità sul compilatore e qualsiasi forma di controllo dei dati è possibile solo a posteriori.



L'introduzione del Batch Record elettronico consente la copia conforme del Master Batch Record come documento elettronico a firma digitale, la consultazione e compilazione del documento così derivato (copia elettronica del MBR) gestito tramite pannelli touch screen a bordo macchina o dispositivi tablet industriali utilizzabili similmente alla compilazio-

ne cartacea collegati direttamente con le informazioni definite sull'ERP e l'immediatezza del dato compilato sia atomico sia aggregato. La gestione della validazione e della tracciabilità del dato è garantita grazie all'uso di firme elettroniche di conferma all'operazione e di riconoscimento elettronico dell'operatore.



## 4. OEE

L'OEE (*Overall Equipment Effectiveness*), "efficienza generale dell'impianto", è un indicatore percentuale che rappresenta il rendimento globale di una risorsa produttiva o di un insieme di risorse, siano esse umane o tecniche, durante il tempo in cui queste sono disponibili a produrre. Come si può ben comprendere dall'esempio, l'OEE è l'indicatore più completo che esista, in quanto sconta tutte le tipologie di inefficienze che portano a una minore produttività: dalla mancanza di materiali alla cattiva pianificazione, dai setup ai tempi morti, dalle microfermate ai guasti, dalle rilavorazioni alle non conformità.

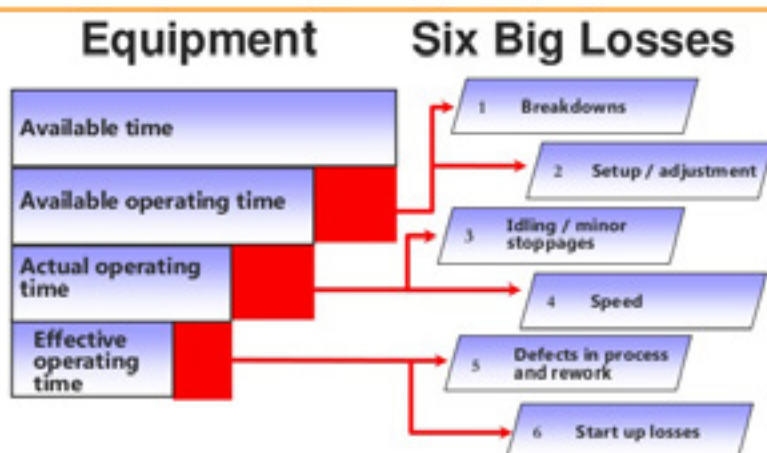
### 4.1 COME SI CALCOLA L'OEE?

In letteratura e sul web, l'OEE viene affrontato secondo un modello "classico" che ben si adatta all'industria di processo (o comunque, laddove esistono linee di produzione automatizzate), ma che è difficile applicare in realtà organizzate in reparti, specie se queste producono per parti discrete (pezzi), e ancor più se le lavorazioni sono manuali.

Nel corso degli anni, invece, è stata introdotta una metodologia di calcolo innovativa che,

pur riconducendosi allo stesso modello di base, è decisamente più adatta ai tipici contesti produttivi per reparti, oppure misti reparti/linee, con produzione di parti discrete (= pezzi).

## OEE and the Six Big Losses





# 5. Benefici di adozione

---

## 5.1 eBR

La registrazione elettronica dei dati sul batch di produzione o di confezionamento consente la disponibilità delle istruzioni all'operatore in formato digitale con l'ovvia implicazione del controllo dell'uso della documentazione nella versione corretta e il contingentamento certo che determina solo chi può accedere alle informazioni lo potrà fare.

Nel dettaglio, le operazioni dell'electronic Batch Record si riassumono in:

\_\_\_ Compilazione elettronica di ogni singola informazione e relativa registrazione come dato digitale (informazioni rilevate, dati grezzi, dati rappresentativi, documenti);

\_\_\_ Collezione di informazioni con specifiche visibilità ai fini della reportistica verso:

- QA;
- Clienti a contratto (conto-terzismo);
- Enti Regulatori Nazionali.

\_\_\_ Dati raccolti ai fini di:

- Storia completa del lotto;
- Identificazione dei materiali e dati relativi alla qualità dei materiali stessi (QC);
- Interazioni degli operatori di produzione, magazzino, QA, QC, QP;
- Firme elettroniche;
- Dati provenienti da fonti automatiche e direttamente riportati senza passaggi manuali;
- LIMS (flusso dati dal sistema di gestione del laboratorio);
- Automazioni di linea e PLC/IoT;
- Relazioni storiche;
- Reportistiche QA

## 5.2 COSA TROVO NELL'eBR

Definizione del prodotto (master data management):

\_\_\_ Elenco componenti;

- \_\_\_ Istruzioni operative;
- \_\_\_ Piano di esecuzione della produzione (electronic batch sheets);
- \_\_\_ Rapporto delle operazioni di Peso e Dosaggio;
- \_\_\_ Produzione primaria (Bulk)
  - Formulazione;
  - Riempimento, compressione ecc.;
- \_\_\_ Produzione secondaria (confezionamento)
  - Semilavorati;
  - Prodotti Finiti.

### 5.3 ANALISI DEI BENEFICI DIRETTI IN DETTAGLIO

Il beneficio nell'adozione dei sistemi di tipo eBR possono essere rappresentati in due categorie con impatti economici in risparmio e sicurezza: efficienza organizzativa e aumento delle funzioni di controllo di conformità. Elenchiamo per gruppi:

- \_\_\_ Tempi di ciclo ridotti: la riduzione del passaggio fisico dei record tra i reparti porterà a una riduzione complessiva del tempo necessario per produrre e spedire il prodotto;
- \_\_\_ Riduzioni di magazzino - riduzione di "WIP" e inventario transitorio;
- \_\_\_ Migliore accuratezza e coerenza della registrazione di lotti: la struttura fornita dalle registrazioni elettroniche ridurrà gli errori, il che a sua volta diminuirà il tempo speso dalla garanzia di qualità nella revisione di questi record;
- \_\_\_ Riduzione dei costi di conformità: l'automazione delle funzioni di garanzia della qualità e le funzionalità di reporting nel software ridurranno lo sforzo necessario per ricercare le deviazioni dei prodotti;
- \_\_\_ Aumento della produttività: lo scambio elettronico di record di lotti riduce la quantità di tempo trascorso a raccogliere i vari componenti del record di lotti da diversi reparti;
- \_\_\_ Riduzione dei costi: i record di lotto devono essere conservati per almeno un anno dopo la scadenza del prodotto. L'utilizzo di record di batch elettronici può eliminare la necessità di allocare risorse alla memorizzazione e al recupero di record di archiviazione archiviati;
- \_\_\_ Maggiore velocità di modifica dei prodotti e introduzione dei prodotti: l'utilizzo di record di batch elettronici nel processo di sviluppo porterà a maggiori efficienze in una nuova applicazione di farmaci;
- \_\_\_ Riduzione dell'errore nella documentazione.

Impone l'inserimento e il sequenziamento dei dati e fornisce un feedback immediato agli utenti in caso di inserimento erraneo, bloccandolo o dando opportuna segnalazione; elimina gli errori di calcolo e rimuove le verifiche ridondanti. A questo si aggiungono automatismo dei

controlli sui materiali e verifica del peso, controlli sul prodotto e requisiti di documentazione. La riduzione dei tempi di revisione del Batch record sono semplicemente dovuti all'identificazione e risoluzione delle eccezioni durante la produzione (non dopo), alla disponibilità dei dati in un formato facilmente accessibile, all'eliminazione degli errori manuali di inserimento tramite controlli all'input o percorsi di risposta guidati. Elimina errori manuali in riconciliazione con controlli di plausibilità e, in ambito controllo materiali messi a disposizione in Bordo Produzione/Reparti, è automatico il controllo di coerenza sugli artwork (bozzetti).

La compilazione guidata dei passi produttivi, oltre a essere rinforzata dalla disponibilità della documentazione direttamente consultabile nella versione corretta, assicura la giusta sequenza di azioni, l'apposizione delle firme elettroniche nei punti di verifica, bloccando eventualmente la produzione in assenza del corretto apporto informativo.

### **5.3.1 Integrazione della Sala Pesata**

Il processo di identificazione dei materiali e di corretto dosaggio è fortemente integrabile con le sale pesata o con le celle di carico in caso di dosaggi in produzione. L'interfacciamento funzionale tramite processo informatico, sia esso direttamente integrato o gestito mediante opportuni sistemi di scambio dati incapsulati ai fini del Data Integrity, è semplice e fornisce concreti vantaggi. Tutto si raccorda con quanto già commentato relativamente all'eBR in termini di efficienza organizzativa e aumento delle funzioni di controllo di conformità.

### **5.3.2 Integrazione nel processo di rilascio del lotto in commercio (Batch Release)**

Le informazioni raccolte nel Batch Record elettronico consentono processi di controllo automatici al fine di rendere più veloce la compilazione della check list di rilascio. Integrando poi il flusso dati dal sistema di gestione del laboratorio (LIMS), la procedura di firma elettronica per il rilascio del lotto diventa estremamente agevole e veloce, riducendo quasi a zero i possibili errori.

## **5.4 ANALISI OEE E SUOI BENEFICI**

Tipicamente, un sistema produttivo che non ha mai affrontato un progetto di miglioramento dell'efficienza si attesta su valori di OEE non superiori al 50-60%.

I migliori produttori, invece, raggiungono e mantengono nel tempo un OEE pari all'85%, considerato un obiettivo "world class".

Sottolineiamo il fatto che raggiungere la condizione ideale del 100% è virtualmente impossibile, in quanto rappresenterebbe un sistema che non si ferma mai e che non effettua mai attrezzaggi/setup. Se l'OEE risultasse maggiore del 100%, anzi, sarebbe sintomo di inaccuratezza del modello impostato (per esempio, tempi standard sovradimensionati e quindi inesatti). Anche

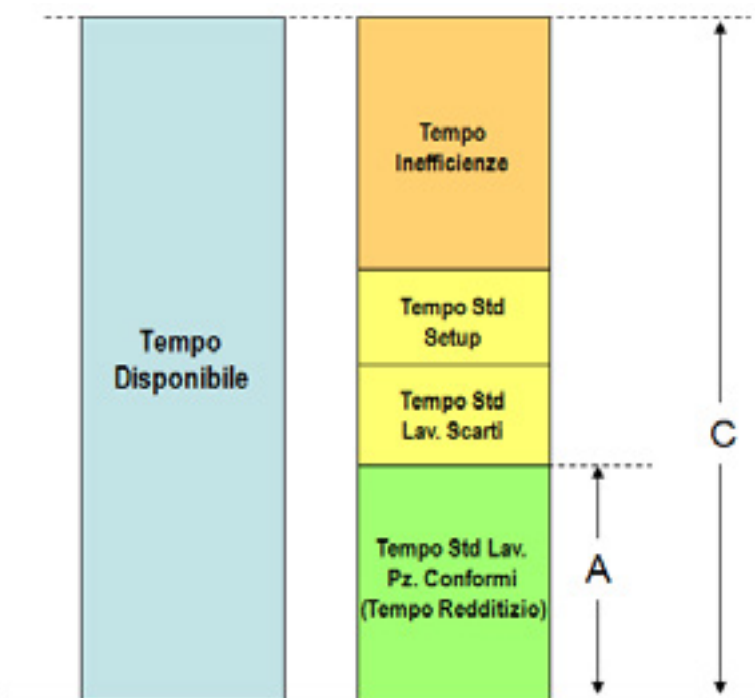
valori elevati (maggiori del 70%), se rilevati in contesti che non hanno mai affrontato un processo strutturato di miglioramento dell'efficienza, devono essere validati approfonditamente.

Raggiungere un OEE dell'85% a partire, per esempio, da una condizione originaria del 60% (obiettivo solitamente raggiungibile in pochi mesi e senza particolari investimenti) significa aumentare l'efficienza non del 25%, bensì del 42%, in quanto la base di partenza era il 60%. Nel concreto, significa produrre il 42% in più con le stesse risorse, oppure poter risparmiare il 42% di risorse a parità di produzione.

Il calcolo dell'OEE non migliora automaticamente la produttività. Esso deve essere abbinato a un'analisi dettagliata e accurata dei motivi alla base della ridotta produttività.

Per raggiungere il "world class" dell'85% servono non solo una buona gestione tecnica delle risorse, ma anche e soprattutto un'ottima

gestione organizzativa. In questo senso, l'esperienza maturata negli anni presso numerose realtà manifatturiere può rendere molto efficace un intervento in azienda da parte di personale esterno, che può impostare correttamente il metodo, progettare le attività di miglioramento e monitorarne i risultati.



$$\text{OEE (Overall Equipment Effectiveness)} = A / C$$

## 6. Mettiamo tutto a fattor comune

---

Quanto fin qui descritto pone accento sull'efficienziazione dei sistemi ma, in modo strutturato, parla di grandi dati (Big Data) e grande capacità di analisi degli stessi tramite sistemi di autoapprendimento (AI); l'articolo di *Nature* ("How machine learning and big data are helping chemists search the vast chemical universe for better medicines") pone le basi per l'ingresso a pieno titolo dei sistemi di Intelligenza Artificiale nel mondo della ricerca; parimenti, il sondare la grande mole di dati per migliorare i sistemi produttivi e di quality assurance è una strada percorribile e molto allettante.

Un immediato beneficio è la capacità di ottenere reportistica specifica come, per esempio, l'*Annual Product Review* che unisce elementi di controllo qualità, controllo produzione, rilascio del lotto, deviazioni intervenute, analisi del processo produttivo e altre di tipo economico-finanziario che in alcuni casi vengono agganciate agli aspetti tecnici e di qualità.

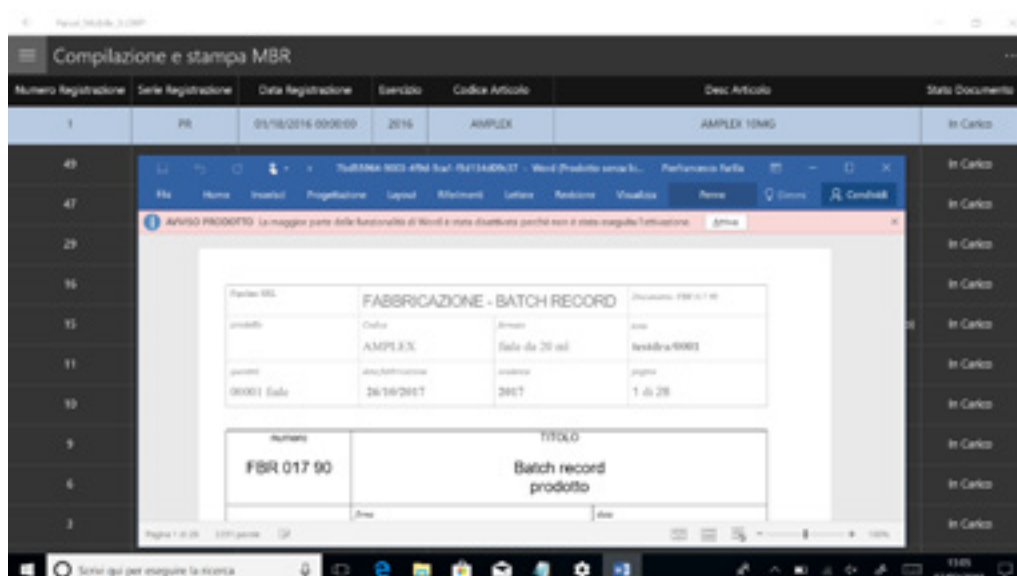
Un altro immediato beneficio è la disponibilità dei dati per analisi di Business Intelligence applicati all'ambito produttivo e della qualità.

## 7. Casi di utilizzo e possibilità in ambienti con applicazioni software eterogenee

L'utilizzo di una piattaforma di integrazione dei flussi di dati come, per esempio, *Parcel Solution Framework*, consente di mantenere le soluzioni software già utilizzate e validate e integrarle tramite interfacce anch'esse validabili con la gestione dell'eBR.

L'utilizzo dei sistemi Microsoft Azure in modalità IaaS o SaaS con l'uso di Microsoft SQL Server e le Power BI consente di attivare l'uso delle procedure software con immediatezza, potendo contare su un ambiente cloud privato o ibrido. L'impatto economico viene ridotto ed è possibile procedere con test iniziali prima di evolvere verso l'ambiente definitivo.

La compilazione dei dati in produzione può avvenire tramite tablet industriali o postazioni "chiosco" in linea, in modo che non sia necessario spostarsi dalle attività nei reparti. Un esempio è *Parcel Mobile 2.0*.



## 8. Valutazione sulle opportunità per l'industria farmaceutica e i vantaggi competitivi della I 4.0

---

Il patrimonio informativo di una qualsiasi organizzazione è, insieme alle persone e ai mezzi finanziari, l'asset di maggior valore di cui si possa disporre. E anche, dei tre, il più difficile da creare e gestire.

Trasformare la massa di dati che con flusso praticamente continuo confluisce nei Sistemi Informativi in modo da avere la conoscenza "unica e vera" di ciò che è avvenuto e avviene in un'impresa è un processo che assorbe importanti risorse umane, economiche e tecnologiche ed è tanto più complesso e oneroso quanto più i dati di partenza provengono da fonti diverse, con differente struttura.

È da questa constatazione che nasce il concetto di *Data Governance*, che si può definire come l'insieme delle attività volte a gestire persone, processi, metodologie e tecnologie dell'informazione al fine di realizzare un costante e corretto trattamento di tutti i dati che abbiano importanza per un'organizzazione.

Non è una tecnologia, ma un insieme di strategie, processi e regole da definire a monte dell'utilizzo dei dati, allo scopo appunto di esercitare un fattivo controllo sui processi e sui metodi usati prevenire gli errori e per suggerire gli interventi necessari a risolvere i problemi creati da dati di scarsa qualità. Flussi operativi complessivi fino alla "porta" del proprio cliente.

# Le MONOGRAFIE di **NCF**

NOTIZIARIO CHIMICO FARMACEUTICO



## Sitografia

[http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/Data\\_integrity\\_definitions\\_and\\_guidance\\_v2.pdf](http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/Data_integrity_definitions_and_guidance_v2.pdf)

<https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2015/06/25/good-manufacturing-practice-gmp-data-integrity-a-new-look-at-an-old-topic-part-1/>

<http://guerrilla-analytics.net/the-principles/>

<http://www.organizzazioneaziendale.net/oe-significato-definizione-calcolo/2671>

<http://www.nature.com/news/the-drug-maker-s-guide-to-the-galaxy-1.22683>



## Contatto redazione rivista NCF - Notiziario Chimico Farmaceutico

Cristiana Bernini - tel. +39 0239090689

[cristiana.bernini@tecnichenuove.com](mailto:cristiana.bernini@tecnichenuove.com)

[www.notiziariochimicofarmaceutico.it](http://www.notiziariochimicofarmaceutico.it)

Gruppo Editoriale Tecniche Nuove SpA

via Eritrea, 21 - 20157 Milano, Italia

[www.tecnichenuove.com](http://www.tecnichenuove.com)

## Contatto azienda Pipeline

Giuseppe Nocita

Pipeline Srl

Via Belinzaghi 15, Milano

Tel. +39 02 6074791

[pipeline@pipeline.it](mailto:pipeline@pipeline.it)

[www.pipeline.it](http://www.pipeline.it)