



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*

***Convalida di processo***

*Dott. Luca Sala - Validation Manager - Italfarmaco SpA - Milano*

# **1. PREMESSA**

**Tutti i processi di produzione di un farmaco devono essere convalidati.**

**Cosa significa convalidati?**

**Significa che il processo è stato sfidato e verificato per dimostrare la sua riproducibilità e la sua capacità di produrre nel tempo lotti di farmaco conformi alle specifiche richieste.**

**Per poter dimostrare questo assunto bisogna conoscere il processo in ogni aspetto (chimico ed ingegneristico) al fine di determinarne le fasi critiche e introdurre le relative azioni per valutare l'impatto di tali fasi sulla produzione del farmaco.**

## **2. QUANDO CONVALIDARE UN PROCESSO**

**La convalida di processo è richiesta dalle Norme di Buona Fabbricazione, indipendentemente dalla necessità o meno di comunicazione alle autorità competenti.**

**Per questo motivo qualsiasi processo produttivo di qualsiasi farmaco deve essere convalidato, così pure come, a seguito di modifiche ad un processo produttivo convalidato, deve essere eseguita riconvalida del processo o giustificata, tramite valutazione del rischio, la scelta di non eseguire una nuova convalida.**

**Questa attività di valutazione viene eseguita all'interno della richiesta di modifica (change control) emessa per gestire la modifica proposta.**

**Le più comuni modifiche ad un processo convalidato sono:**

- Trasferimento di un processo da un reparto ad un altro;**
- Modifica di parametri operativi (tempo miscelazione, temperatura dissoluzione, per esempio);**
- Cambio del fornitore di materia prima**
- Cambio di apparecchiature di processo**

***ATTENZIONE: tutte queste modifiche sono da intendersi definitive.***

## **3 TIPO DI CONVALIDA**

**La convalida di processo può essere:**

### **A) CONVALIDA PROSPETTIVA:**

**La convalida deve essere pianificata prima della fabbricazione di un nuovo prodotto o prima dell'accettazione definitiva di una modifica ad un processo esistente.**

**I lotti (detti "di convalida") prodotti non possono essere commercializzati prima del termine di tutte le verifiche previste dal documento di convalida (Protocollo) che rappresenta lo studio del processo finalizzato a identificare le fasi critiche del flusso produttivo e i controlli aggiuntivi da applicare in quelle fasi.**

**Il numero di lotti previsti per questo tipo di convalida è di almeno 3 consecutivi.**

## **B) CONVALIDA RETROSPETTIVA:**

**Convalida eseguita su processi produttivi di farmaci già commercializzati, sulla base di valutazione statistica (Capacità di processo) di dati storici ottenuti durante la produzione (in genere almeno degli ultimi 10 lotti consecutivi prodotti).**

## **C) CONVALIDA CONCOMITANTE:**

**La convalida concomitante, in genere utilizzata per farmaci già in commercio ma con una serie di dati limitati per poter eseguire una convalida retrospettiva consistente, prevede di eseguire i controlli aggiuntivi previsti dal protocollo su ciascun lotto (di convalida) prodotto e, se tali dati risultano conformi alle specifiche predefinite, di poter commercializzare il lotto indagato senza attendere il termine dell'intera attività di convalida prevista. Anche in questo caso per terminare la convalida il numero di lotti richiesto è di almeno 3 consecutivi.**

- **ATTENZIONE:**

La convalida concomitante non è piu' accettata per i processi aseptici (farmaci iniettabili sterili), mentre puo' ancora essere eseguita e sostenuta per i farmaci orali.

Analogamente la convalida retrospettiva è accettata solo nel caso di farmaci in commercio da molti anni, per cui l'azienda possiede approfondita conoscenza dell'andamento e capacità del processo, con un numero di dati consistente.

## **4 FLUSSO OPERATIVO**

**La convalida di processo, al pari di ogni attività prevista dalle GMP, deve essere correttamente documentata. Sommarariamente il flusso operativo di una convalida, indipendentemente dalla tipologia applicata, è la seguente:**

- A) Emissione protocollo di convalida da parte di QA**
- B) Raccolta dati ottenuti**
- C) Emissione del report di convalida, relative conclusioni e approvazione delle attività eseguite.**

# Dettaglio

A) Il protocollo di convalida deve riportare, oltre ad una sommaria descrizione del processo che si intende convalidare, al numero dei lotti previsti per tale attività e alla dimensione del lotto indagate, anche il dettaglio dello studio per l'identificazione dei controlli aggiuntivi da applicare per la valutazione della fasi critiche del processo.

Questo studio, che rappresenta il fulcro del documento, viene eseguito applicando una valutazione del rischio secondo FMEA, solitamente molto semplificata.

# Valutazione del rischio:

Tabella 1: Livelli di rischio

<b>Probabilità di accadimento</b> <b>Gravità</b>	<b>Bassa</b>	<b>Media</b>	<b>Alta</b>
<b>Alta</b>	Livello 2	Livello 1	Livello 1
<b>Media</b>	Livello 3	Livello 2	Livello 1
<b>Bassa</b>	Livello 3	Livello 3	Livello 2

# Valutazione del rischio

- Nel calcolo del **Livello di rischio** vanno considerati i seguenti aspetti:
- **Gravità:** la Gravità del rischio connesso ad uno step produttivo deve essere valutata rispetto al danno potenziale sul paziente. Se l'accadimento di un certo evento potrebbe portare alla morte del paziente, va da sé che la Gravità del rischio è alta, quindi con valore numerico il più alto possibile nella scala stabilita.
- **Probabilità di accadimento;**
- questo valore deve essere calcolato:
- 1) frequenza di un certo accadimento durante le normali attività produttive non riferito al processo specifico ma in generale (esempio quante volte si rompe la riempitrice delle fiale in un anno)
- 2) controlli/azioni messi in atto durante le attività produttive prima del passaggio critico in esame, per prevenire l'accadimento dell'evento. Più questi controlli/azioni sono considerati efficaci, minore è la probabilità che l'evento avvenga.

# Valutazione del rischio:

Tabella 2: Priorità del rischio

<b>Rilevabilità</b> <b>Livello di rischio</b>	<b>Bassa</b>	<b>Media</b>	<b>Alta</b>
<b>1</b>	Alta	Alta	Media
<b>2</b>	Alta	Media	Bassa
<b>3</b>	Media	Bassa	Bassa

Incrocando il livello del rischio ottenuto da tabella 1 e la capacità di rilevare l'accadimento legato al rischio in esame (esempio, verifica al 100% dei prodotti ottenuti) si ottiene la priorità del rischio. E' su questa tabella che si deve focalizzare l'attenzione per la valutazione del processo. Maggiore è la priorità del rischio, minore è la sua accettabilità. Nel caso la Priorità del rischio ricada nella zona rossa (non accettabile) è necessario prevedere controlli aggiuntivi durante la convalida di processo o azioni preventive, prima dello step in esame, che abbattano la probabilità di accadimento e quindi riducano la priorità del rischio connesso.

## ESEMPIO VALUTAZIONE DEL RISCHIO:

Nella tabella che segue viene riportato un esempio di valutazione del rischio per una convalida di processo di miscelazione di un prodotto orale. La convalida si è resa necessaria a seguito di sostituzione della tipologia del mescolatore utilizzato

Fase di processo	Funzione / parametro critico	Rischio connesso	Gravità (Alta Media Bassa)	Probabilità di accadimento (Alta Media Bassa)	Livello di rischio 1/2/3	Azioni / controlli di processo	Metodo di rilevamento (Controlli di processo)	Probabilità di rilevamento (Alta Media Bassa)	Priorità di rischio (Alta Media Bassa)	Controlli aggiuntivi per la convalida	Metodi di rilevamento per i controlli di convalida	Limiti / Specifiche
<b>PREPARAZIONE MISCELA FINALE</b>	Velocità di agitazione mescolatore	Miscela finale non omogenea in contenuto Calcio totale	A	B	2	<b>Verifica</b> velocità agitazione mescolatore <b>Determinazione</b> titolo calcio totale al termine della miscelazione campionando dal BIN di scarico	Pannello di controllo Potenziometrico	M	M	Verifica omogeneità miscela al termine mescolazione su campioni effettuati in diversi punti del BIN di scarico a fine processo	Potenziometrico	<b>Velocità agitazione:</b> 14 rpm/min <b>Titolo calcio totale:</b> 23,52% - 25,73%
	Tempo di mescolazione	Miscela finale non omogenea in contenuto calcio totale	A	B	2	<b>Verifica</b> tempo di agitazione <b>Determinazione</b> titolo calcio totale al termine della miscelazione campionando dal BIN di scarico	Pannello di controllo Potenziometrico	M	M	Verifica omogeneità miscela al termine mescolazione su campioni effettuati in diversi punti del BIN di scarico a fine processo	Potenziometrico	<b>Tempo di agitazione:</b> 30 minuti <b>Titolo calcio totale:</b> 23,52% - 25,73%

## B) Raccolta dati ottenuti

Le verifiche supplementari richieste si rendono necessarie per abbattere una priorità di rischio ritenuta inaccettabile.

E' una scelta aziendale fissare la barriera di inaccettabilità del rischio tenendo ben presente che il rischio zero, in qualsiasi attività, non puo' esistere.

# C) Report di convalida

Il report finale di convalida non è altro che un documento, approvato da QA Manager e QP (persona qualificata) che riporta i risultati ottenuti e le considerazioni finali relativamente alla convalida, confermandone o meno l'accettabilità. A questo punto, e solo a questo punto, salvo impedimenti di tipo regolatorio, i lotti di convalida prodotti possono essere approvati.

# Convalida di processo, considerazioni finali

La convalida di processo, come tutta la documentazione a supporto della qualità e della produzione farmaceutica, sta subendo un'evoluzione costante.

# Convalida di processo, considerazioni finali

Per questo motivo, al di là del flusso documentale, vanno considerati alcuni punti fondamentali:

- **Valutazione del rischio**: la valutazione del rischio connesso alle varie fasi del processo è la pietra su cui si deve posare tutta la costruzione della convalida.
- **Sfida del processo**: nella costruzione della convalida sarebbe (sarebbe, perché non sempre in azienda è possibile) importantissimo sfidare il processo.

## Come?

Modificando, all'interno dell'intervallo di lavoro previsto, i parametri operativi identificati come critici durante lo studio, per poterne valutare l'impatto sul processo produttivo, sulla sua capacità e sulla sua robustezza. Un processo capace, se deriva verso il limite superiore di specifica, potrebbe paradossalmente non essere più robusto, perché non in grado di produrre, in modo continuativo, prodotti conformi alle specifiche predefinite.

- **Nuove normative** (riferimento ICH Q8, Q9 e Q10): finora l'approccio tradizionale dei tre lotti (anche senza sfida al processo, cioè mantenendo i parametri produttivi identici durante la convalida) continua ad essere diffuso ed accettato. Ma l'approccio sta cambiando: valutare, su base statistica, quali test effettivamente eseguire e prevedere invece, senza eseguire test, l'impatto di altre modifiche ridurrà l'onere economico della convalida ma soprattutto, permetterà di valutare l'andamento nel tempo dei processi limitandone la necessità di riconvalida periodica.

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE !!!!!!!**