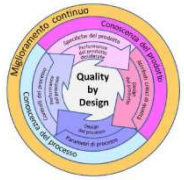
Applicazione del Quality by Design (QbD) nella produzione dei medicinali
27 Aprile 2015

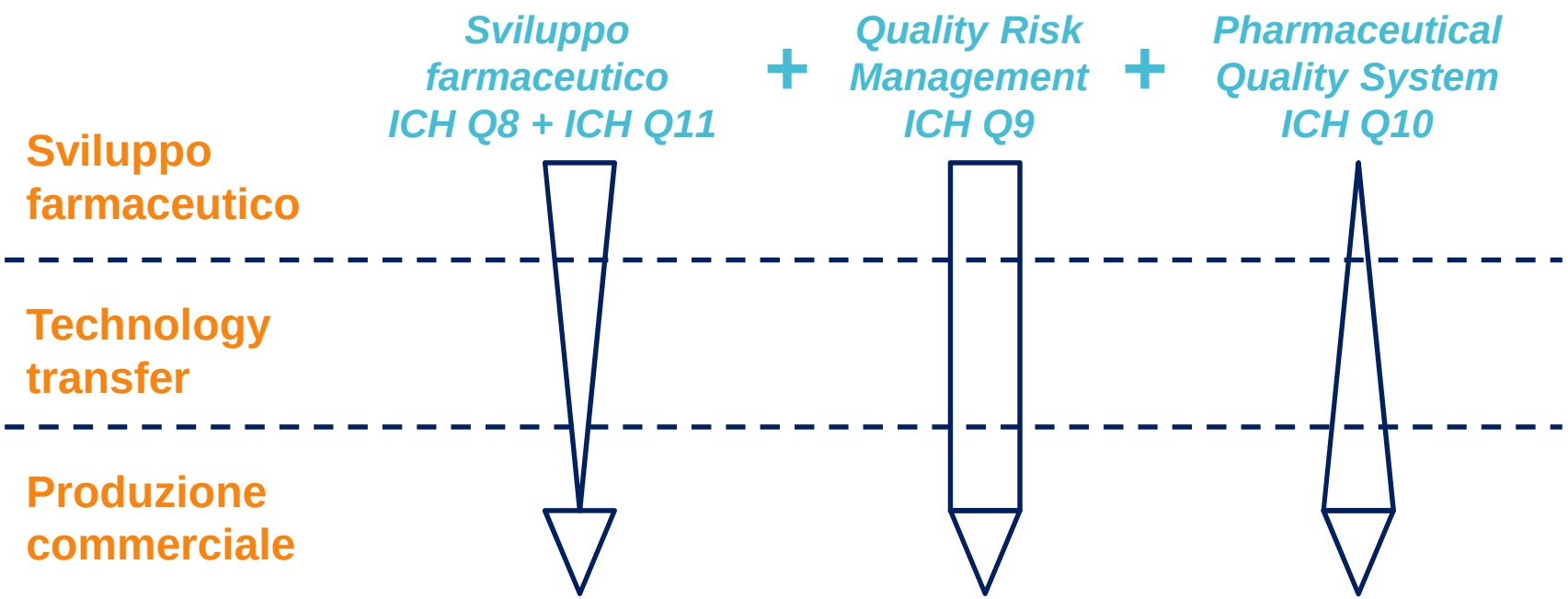


Informed decisions
for better process.

Controllo statistico di processo (Statistical Process Control, SPC) come strumento per l'implementazione del QbD

Dott.ssa Speroni Francesca

Il nuovo paradigma della Qualità



Riduzione Rischi & Costi operativi
Stimolazione dell'Innovazione & del Continuous Improvement
Ottimizzazione del Change Management
Introduzione di Flessibilità Regolatoria

ICH Q12 in fase di definizione

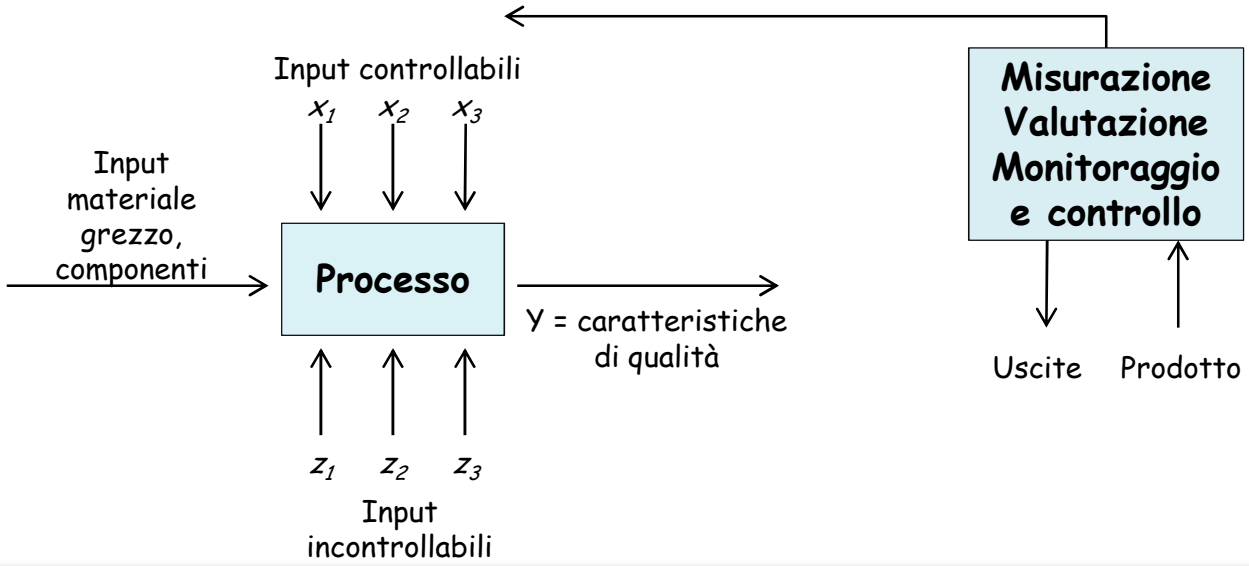
egia Win-Win-Win: Industria – Enti regolatori – Pazienti

Qualità come concetto statistico (I)

- La qualità è inversamente proporzionale alla variabilità.
- Migliorare la qualità significa **ridurre la variabilità nel processo produttivo e nel prodotto**.
  - **Ridurre la variabilità significa ridurre i costi** ad essa associati che determinano i costi di mancata qualità.

Qualità come concetto statistico (II)

- Definizione di QUALITA' secondo ICH Working Group
  - "Develop a harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to ***quality risk management*** and ***science***".



Tecniche statistiche e QbD

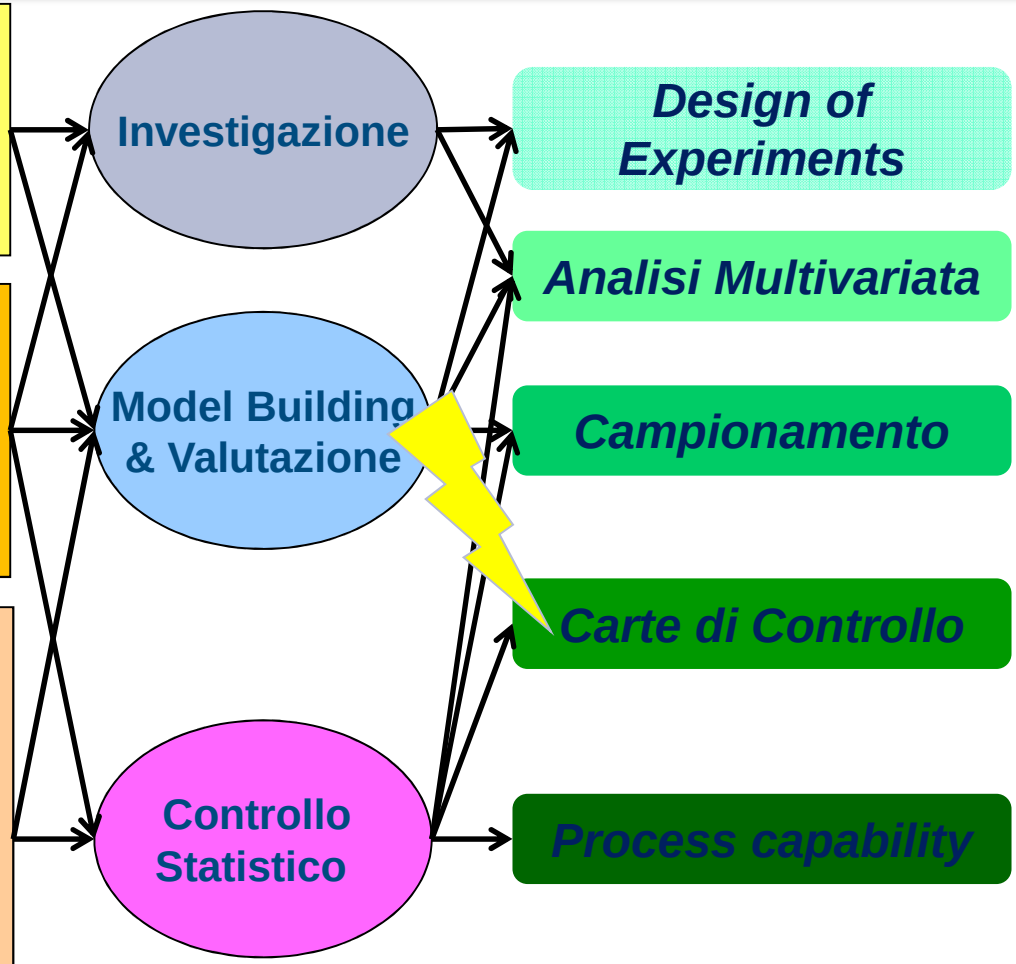
Design & Sviluppo Prodotto:
- Investigazione iniziale
- Caratterizzazione Prodotto
- Ottimizzazione Prodotto

Design & Sviluppo Processo:
- Investigazione iniziale
- Caratterizzazione Processo
- Ottimizzazione Processo
- Robustezza

Manufacturing
& Continuous Improvement:
- Scale-up
- Sviluppo e Gestione

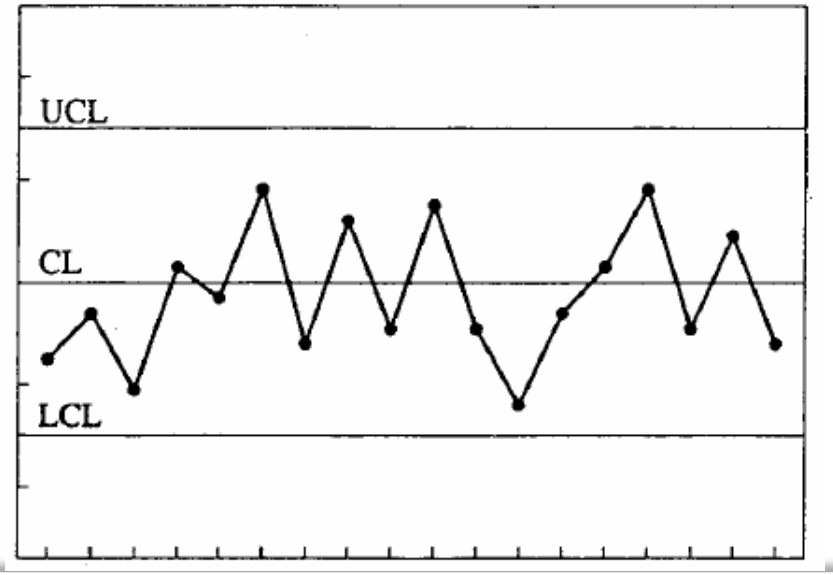
dei Sistemi di Controllo
- Convalida
- Ottimizzazione

della produzione
- Life-cycle di Prodotto



Cosa è una carta di controllo?

- Una carta di controllo è semplicemente una carta sequenziale che mostra la variabilità di un particolare processo nel corso del tempo, la sua tendenza generale e consente di rilevarne le eventuali variazioni.

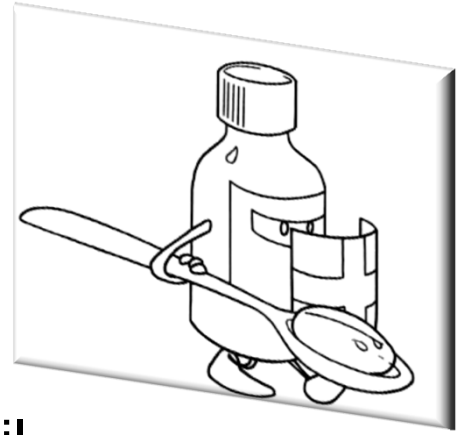


Agenda del Case Study

- Overview progetto
- La situazione di partenza
- La fase di costruzione delle carte
- La fase di utilizzo delle carte e relativi benifici

Overview di progetto (I)

- Richiesta:
  - Implementazione di un sistema di monitoraggio continuo in real-time delle performance di alcuni parametri del processo di produzione di un liquido con principio attivo basso-dosato.
- Fase progetto:
  - Produzione commerciale.
- Obiettivi:
  - Convalida continua del processo attraverso la definizione delle attività per il mantenimento dello stato convalidato dopo la qualifica delle attrezzature.



Overview di progetto (II)

- Nel reparto produttivo si svolgono già una serie di controlli tramite appositi sensori allarmati che raccolgono dati in automatico.
- L'azienda intende implementare un sistema computerizzato per la gestione e l'analisi di questi dati in real time.
  - La finalità del sistema di monitoraggio informatico è di ottenere nuove informazioni riguardanti le performance del processo.
  - Lo strumento infatti dovrebbe essere in grado di registrare situazioni pericolose, sintomo di un peggioramento dall'operatività ordinaria, in real time durante la produzione.

Obiettivo

- Mantenimento e verifica dello stato convalidato.
- Sicurezza del prodotto in questione e degli altri prodotti che vengono manufatti su questa linea.
  - Il prodotto presenta particolari criticità inerenti al cleaning.
    - Monitoraggio delle performance del cleaning stesso tramite l'implementazione di un sistema in real time.

Agenda del Case Study

- Overview progetto
- La situazione di partenza
- La fase di costruzione delle carte
- La fase di utilizzo delle carte

Come si definiscono i parametri di processo da misurare?

- Un risk assessment preliminare ha consentito di selezionare quali parametri fossero critici per ciascuna componente della linea.

Parametri di processo	Frequenza di misurazione
Peso Solvente A	Alla fine dell'operazione
Misuratore portata Solvente A	Alla fine dell'operazione
Peso Solvente B	Alla fine dell'operazione
Misuratore portata Solvente B	Alla fine dell'operazione
Conducibilità dell'acqua di lavaggio	In continuo secondo intervalli di tempo definiti e monitorando il parametro di processo durante la produzione
ppm di acqua nella soluzione di Solvente B	In continuo secondo certi intervalli di tempo e monitorando il parametro di processo durante la produzione

Agenda del meeting

- Overview progetto
- La situazione di partenza
- La fase di costruzione delle carte
- La fase di utilizzo delle carte

Fase 0: costruzione delle carte

- Analisi dei dati disponibili
- Preparazione dei dati
- Definizione degli strumenti statistici da utilizzare

Analisi dei dati disponibili

- Differenti database aziendali.
- Sviluppo e applicazione software ad hoc internamente all'azienda per poter procedere all'estrazione automatica.
- Creazione di un unico data set che raccogliesse tutte le informazioni.
- Per ogni parametro di processo, oltre alle misure effettuate, sono stati estratti dati relativi ad ogni specifico sensore, al periodo di produzione, la ricetta, l'operazione e la fase di processo.

Preparazione dei dati

- E' stato necessario procedere alla «pulizia dei dati», ovvero escludere manualmente dall'intero data set quei dati che non si riferivano ai momenti di normale funzionamento dell'impianto (es. fermi macchina, accensione e spegnimento,…).
- Passaggio necessario per ottenere dati sul processo nello stato «sotto controllo» su cui effettuare la fase 0 (creazione delle carte).
- Successive modifiche all'applicazione hanno permesso di automatizzare anche questa fase.

Definizione degli strumenti statistici da utilizzare

- Dopo aver valutato i dati a disposizione, sono state utilizzate le carte CUSUM ed MR.
  - Questa tipologia di carta ha consentito di ottimizzare le informazioni ricavabili dai dati a disposizione e massimizzare il controllo sui parametri di processo.
  - Questi strumenti statistici sono stati scelti proprio perché sono i più idonei per adattarsi al sistema della linea analizzata.

Strumenti statistici utilizzati: carta CUSUM

- Per i valori di peso e per il misuratore di portata, sia del Solvente A che del Solvente B, si è implementata la carta CUSUM, poiché è indicata per il monitoraggio di un insieme di misure singole.
  - Monitora le variazioni dalla media superiori a n volte la deviazione standard (nσ).

Strumenti statistici utilizzati: carta - MR

- Per monitorare i valori della conducibilità dell'acqua di lavaggio e i ppm di acqua nella soluzione di Solvente B si è utilizzata la carta – MR.
  - Monitora la variabilità del processo e le variazioni dalla media superiori a 3 volte la deviazione standard stimata.
- Il range mobile della carta MR infatti consente di valutare la variazione del parametro di processo nell'arco di tempo considerato.

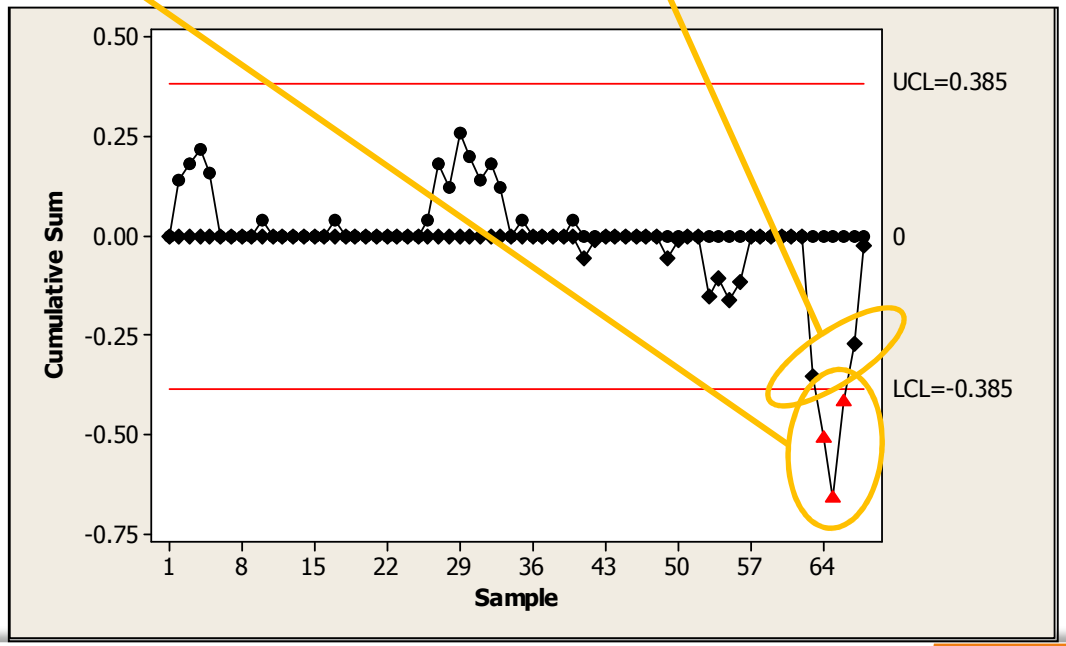
Perché le carte di controllo?

- I dati sono stati analizzati tramite carte di controllo per evidenziare la presenza di cause speciali che possono aver modificato la media e la variabilità dei parametri di processo.
- Le carte di controllo implementate in un sistema hw/sw in real time sono infatti in grado di monitorare eventuali derive del sistema.
- Esempi di alterazioni del sistema rilevate:
  - Incorretta taratura delle celle di caricamento (calcolata ad esempio come differenza rispetto al misuratore di portata).
  - Modifiche della conducibilità dell'acqua di lavaggio sintomo di un incorretto/corretto cleaning.

INDAGINE RISK-BASED

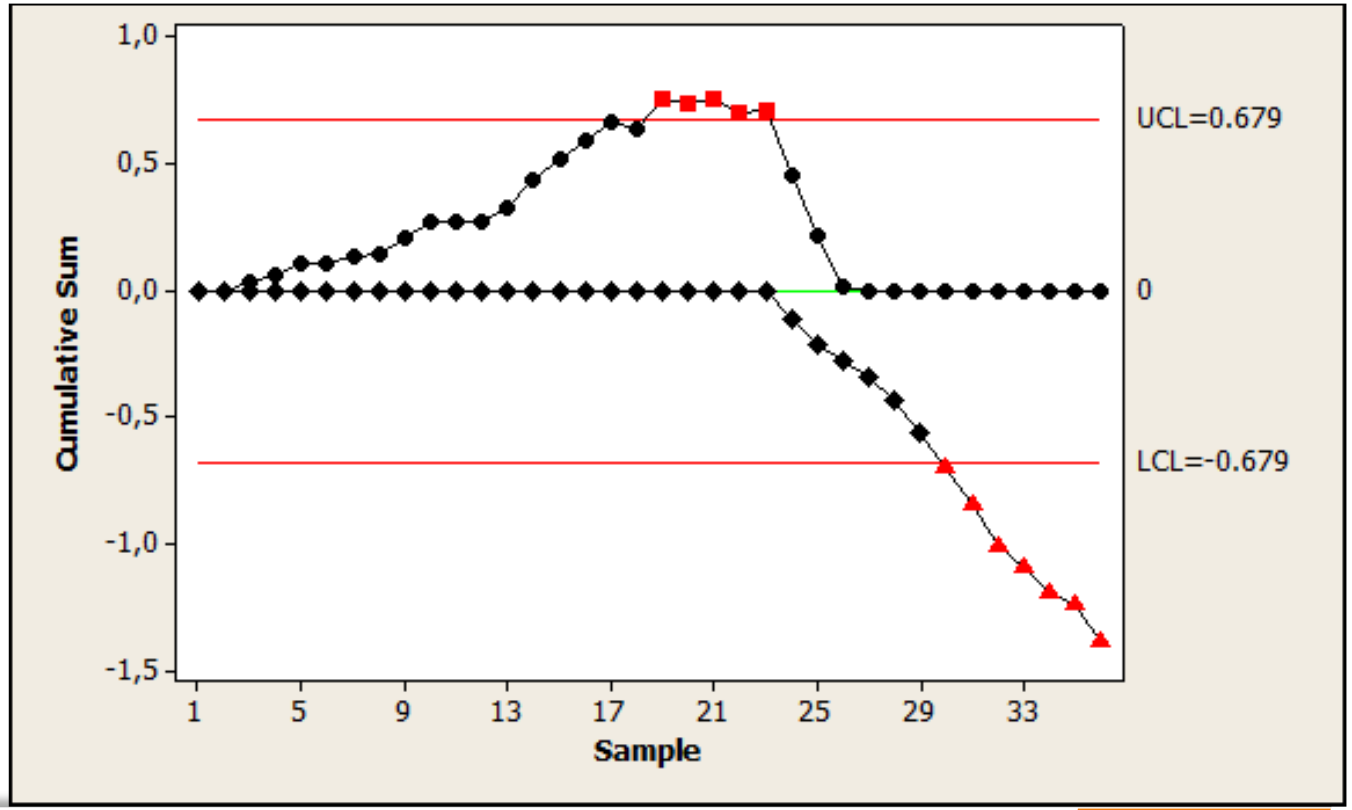
Peso delle celle di carico del Solvente B (I)

- Variabilità della media monitorata: 2σ
- Alcuni dati sono vicini a LCL.
- Sono stati evidenziati valori fuori dai limiti di controllo per il prodotto riportato nel grafico.



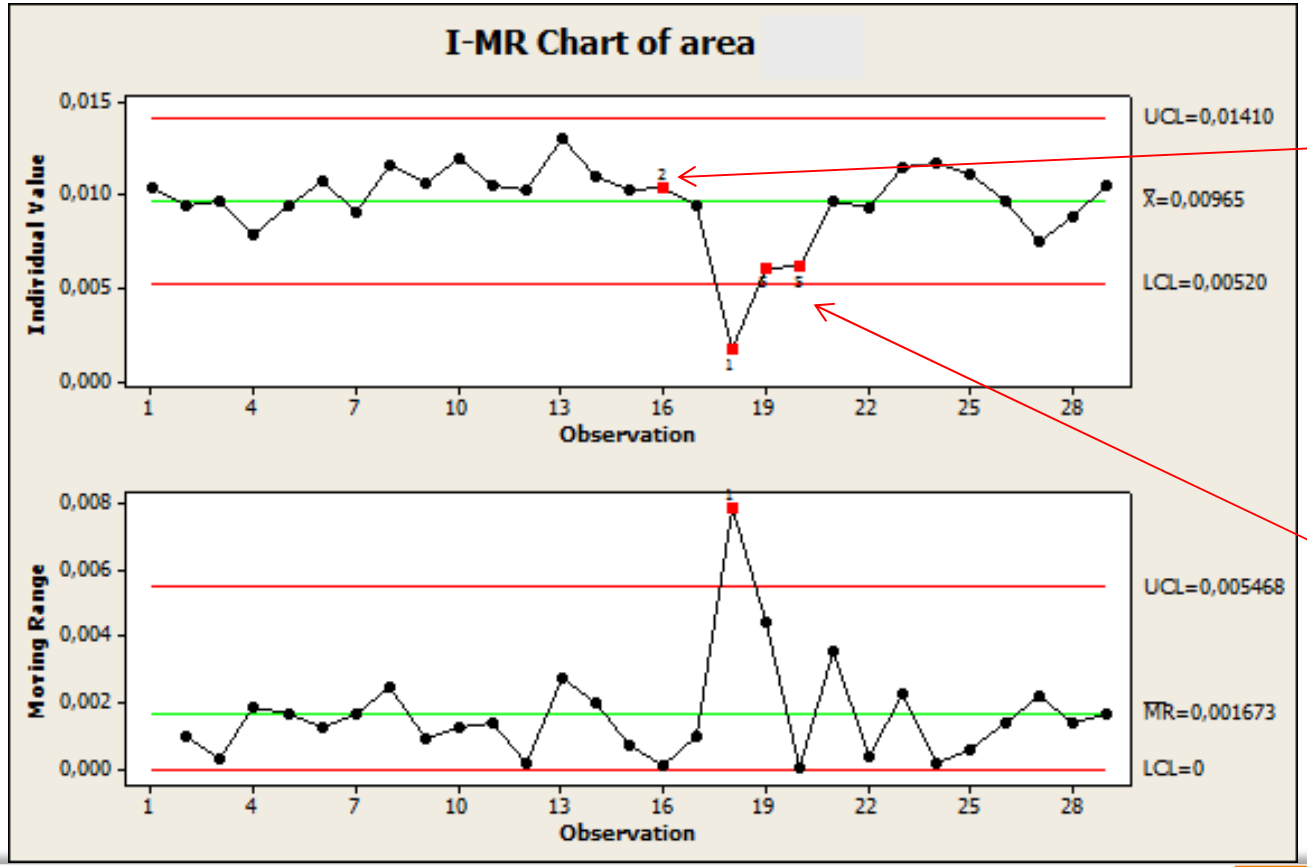
Peso delle celle di carico del Solvente B (II)

- Sono visibili due possibili trend, uno positivo e uno negativo



Conducibilità nell'acqua di lavaggio

- La carta di controllo ha evidenziato uno spostamento della media del processo.



9 punti maggiori di x

Scostamento dalla media del processo (2 punti su 3 minori di x-2σ)

Agenda del meeting

- Overview progetto
- La situazione di partenza
- La fase di costruzione delle carte
- La fase di utilizzo delle carte

Fase 1: definizione della frequenza di campionamento

- Sono stati valutati i dati a disposizione cercando di capire con quale frequenza dovranno essere raccolti durante la produzione:
  - Linea che processa prodotti diversi a campagna con cicli di cleaning tra una campagna e l'altra.
  - Dati a disposizione: 4 anni di produzione.
  - Per alcuni parametri erano disponibili un solo dato per lotto per cui si è potuta valutare solo la variabilità tra lotti diversi e non all'interno di uno stesso lotto.
    - Unità statistica all'opera per valutare gli impatti e definire le strategie migliori.

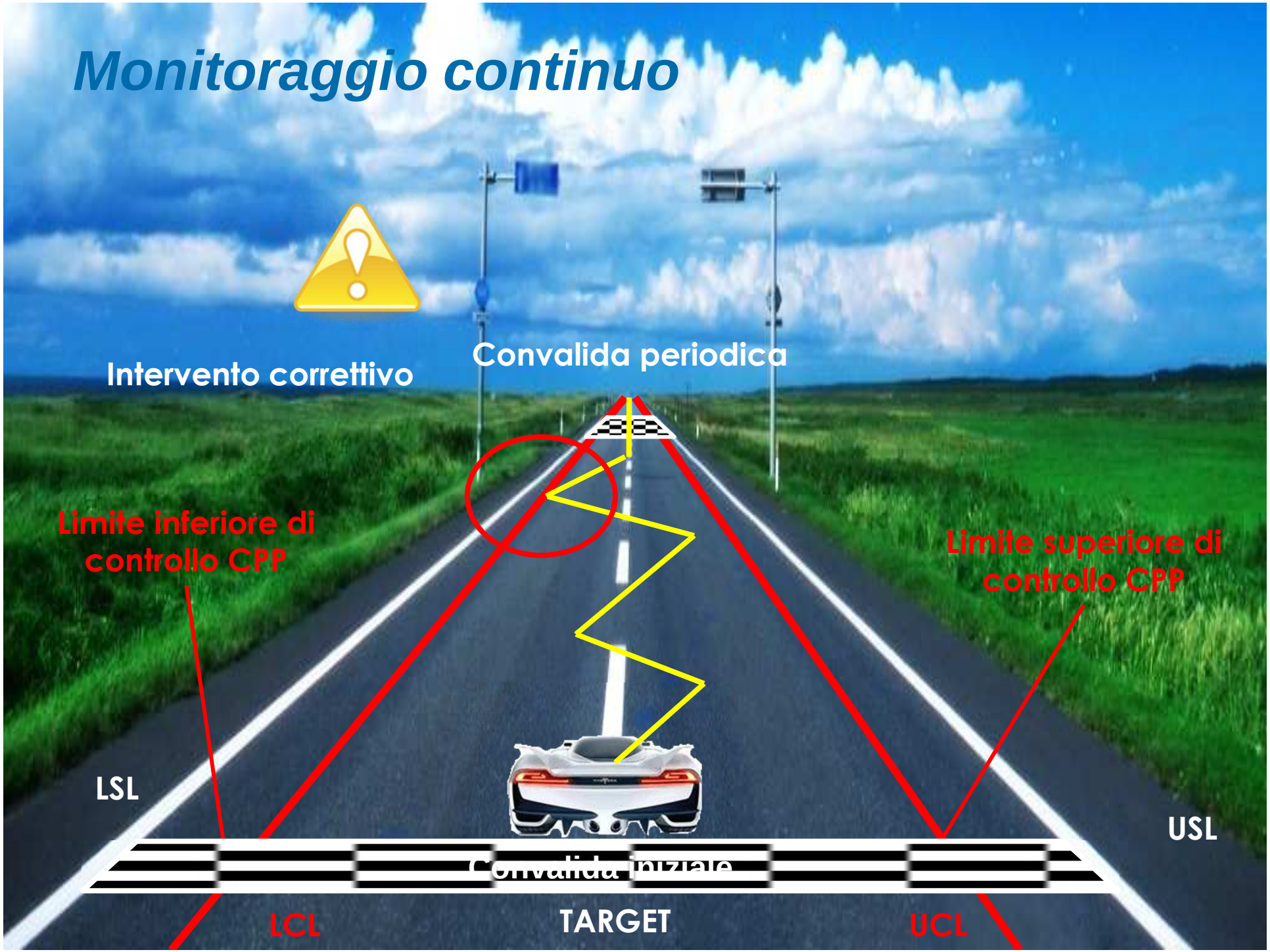
Fase 1: applicazione delle carte di controllo e benefici (I)

- Le carte di controllo hanno permesso di intervenire in tempo reale su quattro situazioni di produzione a rischio di fuori limite.
- Dopo l'implementazione del sistema di carte di controllo si è potuto notare che rispetto agli anni precedenti il numero medio di deviazioni è significativamente diminuito da 8 a 3 deviazioni l'anno.
- Riduzione degli scarti > 6%

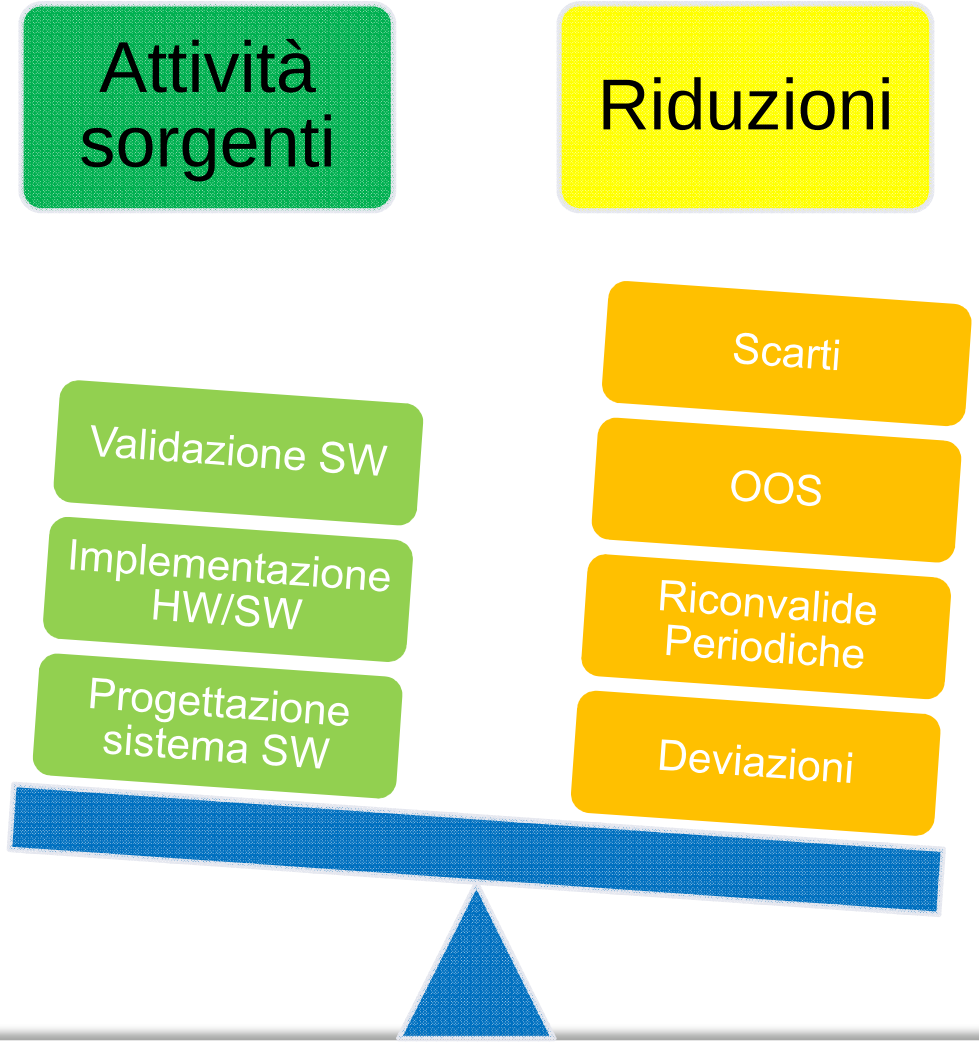
Fase 1: applicazione delle carte di controllo e benefici (II)

- Tramite la verifica continua delle performance del processo è possibile fornire il razionale a supporto della frequenza di riconvalida.
- È ora sufficiente verificare che il processo mantenga continuamente i propri parametri all'interno dei range di controllo.
  - *Da quattro giorni una volta all'anno per due FTE a…*
  - *quattro giorni una volta ogni due anni…*
  - *… fino a nessuna rivalidazione in futuro!*

Monitoraggio continuo



Benefici economici



Contatti

Grazie per la vostra attenzione

Informed decisions
for better process.

www.ptm-consulting.com

7676 Hazard Center Drive, Suite 700
San Diego, CA 92108-4510

+1 (858) 456-5583

www.ptm-consulting.it

P.za IV Novembre, 6
42049 Sant'Ilario d'Enza (RE) – Italy

+39 0522 47 28 12