



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI
SCIENZE FARMACEUTICHE

Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche Maria Edvige Sangalli

**Qualifica, Taratura, Manutenzione
17 ottobre 2018**

Dott. Fabio Platini

Persona Qualificata iMO-Istituto di Medicina Omeopatica



QUALIFICA



QUALIFICA

ASPETTI TEORICI

Le current Good Manufacturing Practices cGMP

“Le norme di buona fabbricazione o cGMP (current Good Manufacturing Practice) costituiscono quella parte della assicurazione della qualità la quale assicura che i prodotti (processi) siano costantemente realizzati e controllati in modo da soddisfare gli standard di qualità appropriati all’uso cui sono destinati”

Riguardo la convalida e la qualifica degli impianti le GMP dedicano un intero allegato

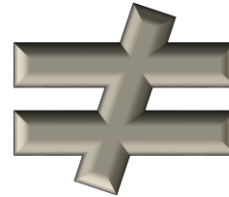
Annex 15 to Vol. IV of the EU Good Manufacturing Practice: Qualification and validation

In tale allegato si legge:

“... È un requisito delle GMP che i fabbricanti individuino le attività di convalida necessarie per dimostrare il controllo degli aspetti critici delle loro particolari operazioni. I cambiamenti significativi apportati a impianti, attrezzature e processi, suscettibili di influenzare la qualità del prodotto, dovrebbero essere convalidati ...

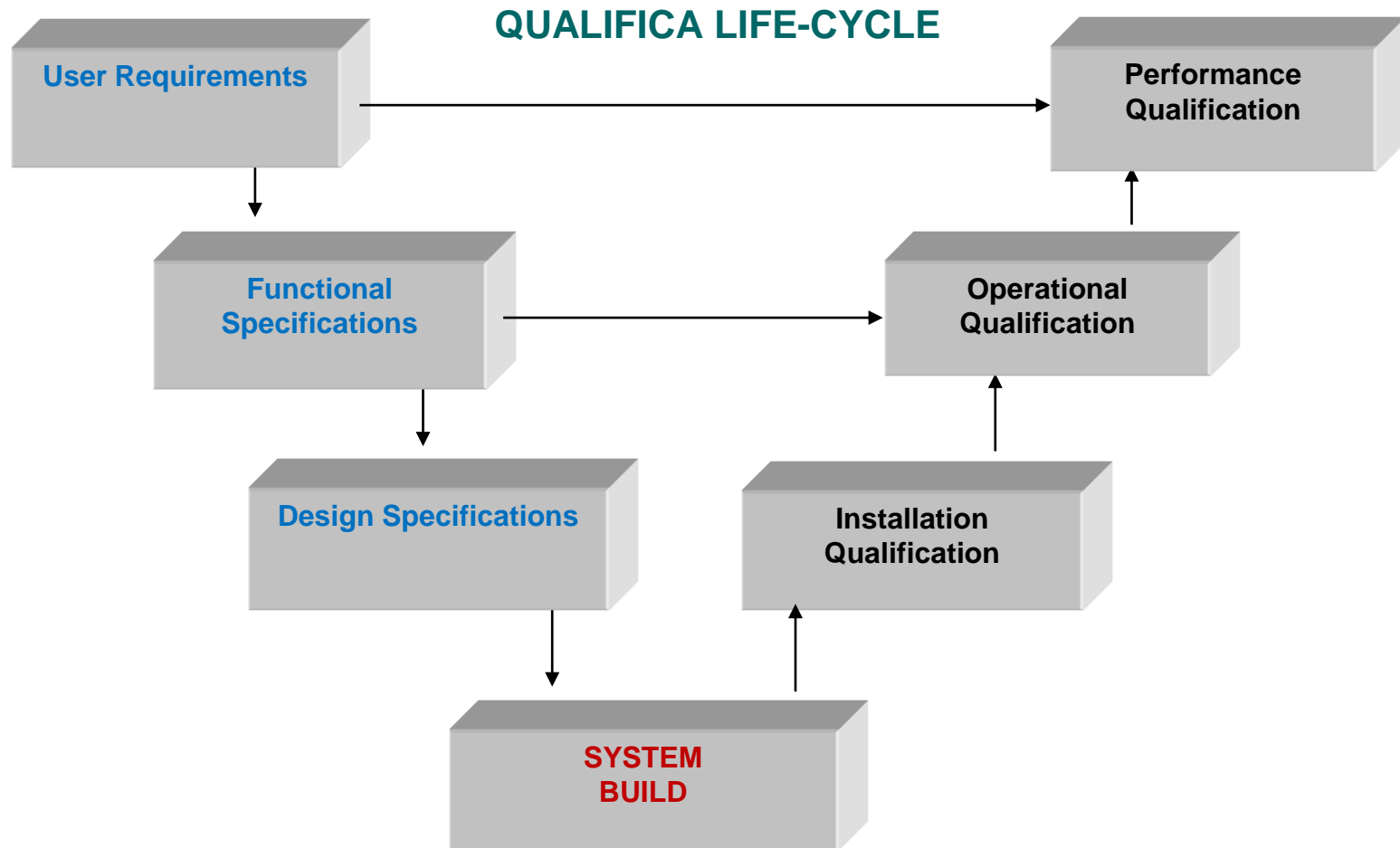
Convalida vs qualifica

CONVALIDA: Evidenza documentale che lo specifico processo sia in grado di dar luogo in modo riproducibile (e quindi con elevato grado di sicurezza) ad un prodotto conforme alle specifiche e alle caratteristiche di qualità stabilite



QUALIFICA: Evidenza documentale, che tutti i locali, sistemi e le apparecchiature siano adeguatamente installati e che funzionino correttamente fornendo i risultati attesi (spesso fase iniziale di un processo di convalida)

CICLO DI VITA DELLA QUALIFICA



CICLO DI VITA DELLA QUALIFICA

È il piano organizzativo ed attuativo contenente le linee guida e le indicazioni fondamentali (scopo, responsabilità e contenuti) delle operazioni di convalida delle apparecchiature, impianti, processi e pulizie.

Il Qualification Master Plan (QMP) è un documento che dovrà fornire la metodologia per la qualificazione e convalida dei sistemi, attrezzature, processi, etc., relativi al progetto in oggetto. Questo documento permette infatti di:

- **definire i razionali e l'approccio di convalida valutandone l'impatto organizzativo;**
- **definire le procedure di sviluppo e gestione della documentazione di convalida;**
- **definire ruoli e responsabilità per ciascuna delle attività di convalida e per le diverse funzioni aziendali.**

CICLO DI VITA DELLA QUALIFICA

DESIGN QUALIFICATION (DQ)

“Verifica documentata che il design proposto per la realizzazione di un impianto, un’attrezzatura o, più in generale, di un sistema, è in grado di soddisfare gli obiettivi prefissati in piena conformità ai requisiti cGMP”

INSTALLATION QUALIFICATION (IQ)

“Verifica documentata che il sistema installato risulta conforme alle specifiche concordate con il costruttore e al design approvato”

OPERATIONAL QUALIFICATION (OQ)

“Verifica documentata che il sistema, così come è stato installato, funziona come previsto, operando all’interno dei range stabiliti”.

PERFORMANCE QUALIFICATION (PQ)

“Verifica documentata che il sistema, inserito nel processo (e quindi collegato con le attrezzature, gli impianti e i servizi necessari) può operare efficacemente e in modo riproducibile, in modo da ottenere un prodotto conforme alle specifiche e ai requisiti di qualità richiesti”.

RIQUALIFICA

Gli impianti, i sistemi, le attrezzature e i processi, incluse le procedure di pulizia, dovrebbero essere oggetto di valutazione periodica al fine di confermare che essi restano validi. Allorché non sono stati introdotti cambiamenti significativi allo stato di convalida, una revisione comprovante che gli impianti, i sistemi, le attrezzature e i processi soddisfano i requisiti prescritti ottempera alla necessità della riqualifica



QUALIFICA

ASPETTI PRATICI

APPROCCIO ALLA QUALIFICA

La qualifica dei sistemi avviene attraverso un processo che prevede la divisione dell'attività in tre fasi principali distinte e consecutive:

- **Fase 1: applicazione della strategia di IMPACT ASSESSMENT per definire i sistemi che possono avere impatto GMP sulla qualità del prodotto.**
- Fase 2: applicazione della strategia di RISK ASSESSMENT per definire il rischio associato ai diversi sistemi relativamente alla qualità del prodotto
- Fase 3: qualifica dei componenti definiti CRITICI in funzione dei risultati ottenuti dalle fasi precedenti.

APPROCCIO ALLA QUALIFICA

IMPACT ASSESSMENT

La regola generale applicata per questa attività è la seguente:

“un processo, una procedura, una attrezzatura, un materiale, un sistema deve essere qualificato se influenza, direttamente o indirettamente, la qualità del prodotto”.

In dettaglio l'attività di Impact Assessment è divisa in due fasi principali:

-SYSTEM IMPACT ASSESSMENT.

-COMPONENT/FUNCTION IMPACT ASSESSMENT.

SYSTEM IMPACT ASSESSMENT

1. Il sistema oggetto di valutazione è a diretto contatto con il prodotto?.
2. Il sistema oggetto di valutazione fornisce un eccipiente o produce un ingrediente utilizzato nella lavorazione?.
3. Il sistema oggetto di valutazione è una utility o un equipment utilizzato per le operazioni di pulizia e/o sterilizzazione/sanitizzazione di uno o più componenti utilizzati nel processo?.
4. Il sistema oggetto di valutazione è una utility o un equipment utilizzato per delle operazioni mirate a preservare la qualità del prodotto/lavorazione?.
5. Il sistema oggetto di valutazione produce dei dati utilizzati per lo studio?.
6. Il sistema è un sistema di controllo che può controllare o manipolare il processo in modo da avere impatto sulla qualità del prodotto?.
7. Il sistema interagisce con uno o più sistemi ad impatto diretto?

SYSTEM IMPACT ASSESSMENT

DEFINIZIONE DEL LIVELLO DI IMPATTO DEL SISTEMA.

Se uno dei criteri precedentemente citati dal punto 1 al punto 6 è applicabile, il sistema viene considerato ad

IMPATTO DIRETTO.

Se nessuno dei criteri è applicabile, ma il sistema è collegato ad un ulteriore sistema ad impatto Diretto (punto 7) allora viene considerato ad

IMPATTO INDIRETTO

altrimenti ad

IMPATTO NULLO.

COMPONENT IMPACT ASSESSMENT

Il Component Impact Assessment viene applicato esclusivamente ai Sistemi che sono risultati a “IMPATTO DIRETTO” dopo esecuzione del SIA.

In accordo con le linee guida fornite dal documento ISPE, Volume 5 – “Commissioning and Qualification“, la valutazione dell’impatto dei componenti viene effettuata rispondendo alle seguenti domande:

- 1. Il componente è utilizzato per dimostrare la conformità con il processo?**
- 2. La normale operatività o il controllo hanno un effetto diretto sulla qualità del prodotto?**
- 3. Un mal funzionamento o un allarme del componente hanno un effetto diretto sulla qualità del prodotto?**
- 4. Il componente è in contatto fisico diretto con il prodotto?**
- 5. Il componente è un sistema di controllo (es. PLC) che controlla elementi critici di un processo in modo da avere impatto sulla qualità del prodotto?**
- 6. Il componente è utilizzato per creare o preservare uno stato critico di un sistema?**

RISK ASSESSMENT

Le apparecchiature / sistemi / utilities critici sono sottoposti a Risk Assessment, così da poterli suddividere in tre gruppi di rischio (Alto – Medio – Basso) permettendo così di assegnargli una tempistica di riqualifica.

Determinare il rischio associato ad ogni apparecchiatura / sistema / utilities attraverso l'applicazione della tecnica metodologica FMEA (Failure Mode, Effect Analysis).

La tecnica metodologica FMEA permette un'analisi preventiva del sistema per:

- **individuare i guasti potenziali del sistema,**
- **valutare gli effetti dell'eventuale verificarsi del guasto,**
- **identificare le cause possibili,**
- **cercare ed individuare le azioni correttive da mettere in pratica.**

RISK ANALYSIS

RISK ANALYSIS APPARECCHIATURE E STRUMENTI LABORATORIO TERAPIE CELLULARI

ALLEGATO # 1
Documento: PH.N.QMP.11.01

COMPONENTE	POTENZIALE EFFETTO DI GUASTO / DIFETTO	PROBABILITA'	SEVERITA'	RISK CLASSIFICATION	RILEVABILITA'	IPRf	TEMPISTICHE	Mitigation Strategy
------------	---	--------------	-----------	---------------------	---------------	------	-------------	---------------------

CONTENITORE CRIOGENICO	MALFUNZIONAMENTO DEL SISTEMA DI RAFFREDDAMENTO	CONSERVAZIONE NON IDONEA	4	6	24	4	96	1 Anno	MAPPATURA TERMICA
	MALFUNZIONAMENTO PANNELLO OPERATORE	GESTIONE NON PIU' SOTTO CONTROLLO	4	6	24	4	96	1 Anno	VERIFICA FUNZIONAMENTO ALLARMI E SEQUENZE OPERATIVE

SISTEMI CRITICI A SUPPORTO

SISTEMI CRITICI A SUPPORTO DELLA PRODUZIONE IN GMP

È necessario il monitoraggio dei fattori critici per mantenere un impianto ai livelli di performance documentati in convalida. I fattori da tenere sotto controllo sono:

EFFICIENZA IMPIANTI



PIANO DI MANUTENZIONE

EFFICIENZA STRUMENTI



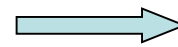
PIANO DI METROLOGIA/TARATURA

CONTROLLO MODIFICA



SISTEMA DI CONTROLLO DEI CAMBIAMENTI

QUALITÀ PERSONALE



TRAINING DEL PERSONALE

Sono le attività la cui implementazione ha lo scopo di mantenere nel tempo lo stato di “qualificato” dei sistemi produttivi, cioè di mantenerli “sotto controllo”.

Tali sistemi devono essere progettati, implementati e gestiti attraverso un’organizzazione di Assicurazione di Qualità in GMP, che permetta di mantenerne il controllo e la tracciabilità.

SISTEMI CRITICI A SUPPORTO

IL PIANO DI MANUTENZIONE

Nasce dall'esigenza di mantenere "sotto controllo" la funzionalità degli impianti, assicurando la perfetta efficienza delle attrezzature coinvolte nel processo di produzione.

Il Programma di Manutenzione che definisce le singole macchine ed i singoli componenti sottoposti al programma, la frequenza degli interventi e le date previste per l'esecuzione delle relative attività.

PIANO DI TARATURA

È il piano organizzativo ed attuativo delle attività di verifica della buona funzionalità della strumentazione di misura ritenuti critici rispetto ad un potenziale impatto sulla qualità del prodotto.

SISTEMI CRITICI A SUPPORTO

TRAINING DEL PERSONALE

Tutto il personale deve conoscere le GMP relative alla propria attività

Necessità di training sia iniziale che continuativo adeguato alle proprie mansioni che comprende sia aspetti pratici (training on the job per affiancamento a personale esperto, addestramento pratico su procedure ecc ..) sia aspetti teorici (seminari, filmati, slide show, lettura manuali e procedure)

CHANGE CONTROL

La funzione quality assurance ,tutte le volte che ci sia un cambiamento in atto, deve verificare l'impatto che questo ha sul sistema e decidere se aggiornare la convalida in vigore.

ESEMPI PRATICI

CONTROLLI DA EFFETTUARE

SISTEMA	VERIFICA	PERIODICITA'
CAPPA FLUSSO LAMINARE	<p><i>Verifica della contaminazione particellare</i></p> <p><i>Verifica della contaminazione microbica</i></p> <p><i>Verifica della velocità dell'aria sul piano di lavoro e in uscita dal filtro</i></p> <p><i>Verifica dell'integrità dei filtri</i></p> <p><i>Verifica dell'unidirezionalità del flusso d'aria (smoke test)</i></p>	6 MESI (filtro Hepa)/1 ANNO



cappa 16315.wmv

ESEMPI PRATICI

CONTROLLI DA EFFETTUARE

SISTEMA	VERIFICA	PERIODICITA'
HVAC	<p><i>Verifica della contaminazione particellare dei locali</i></p> <p><i>Verifica della contaminazione microbica dei locali</i></p> <p><i>Verifica delle portate e dei ricambi d'aria</i></p> <p><i>Verifica dell'integrità dei filtri</i></p> <p><i>Verifica delle condizioni termoigrometriche</i></p> <p><i>Verifica delle sovrappressioni</i></p>	1 ANNO



flow pattern test lab colture cellulari.wmv



MANUTENZIONE

LA MANUTENZIONE NELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

- ✓ **Importanza della prevenzione dei guasti su impianti ad elevata criticità**
- ✓ **Impatto dei guasti sulla qualità del prodotto**
- ✓ **Presenza di molti impianti ad elevata criticità**
- ✓ **Costi elevati legati alle perdite di produzione**

MANUTENZIONE PREVENTIVA

- ✓ Piano di manutenzione preventiva
- ✓ Presenza di un software per la gestione della manutenzione preventiva
- ✓ Sviluppo di procedura di manutenzione
- ✓ Revisione periodica e analisi delle performance

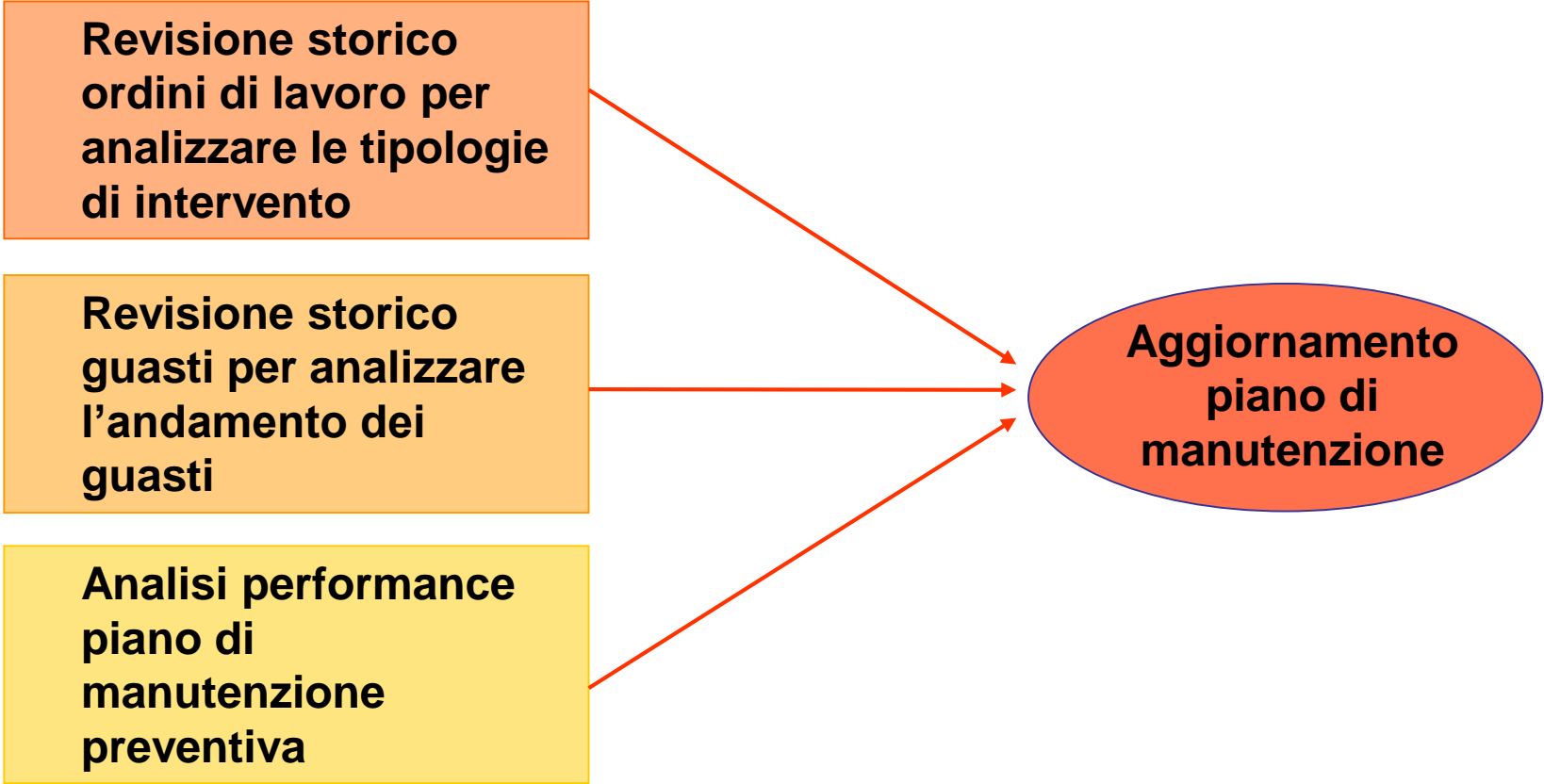
ANALISI PERFORMANCE e MIGLIORAMENTO CONTINUO

Revisione storico
ordini di lavoro per
analizzare le tipologie
di intervento

Revisione storico
guasti per analizzare
l'andamento dei
guasti

Analisi performance
piano di
manutenzione
preventiva

Aggiornamento
piano di
manutenzione



MANUTENZIONE

OBIETTIVI

- ✓ Assicurare la qualità e la conformità delle attività di manutenzione
- ✓ Garantire il giusto livello di servizio
- ✓ Promuovere la leadership all'interno dell'organizzazione di manutenzione e incrementare la soddisfazione nel lavoro
- ✓ Ridurre i costi di manutenzione

MANUTENZIONE

BENEFICI

- ✓ **Aumento della disponibilità delle macchine e della loro vita utile**
- ✓ **Riduzione/Eliminazione problemi riguardanti enti normativi, QARs o incidenti**
- ✓ **Ottimizzazione della manutenzione e riduzione degli sprechi**
- ✓ **Ottimizzazione delle organizzazioni di manutenzione e dei modelli organizzativi**
- ✓ **Miglioramento dell'efficienza e dell'utilizzo delle risorse**
- ✓ **Incremento della vita utile delle macchine**
- ✓ **Miglioramento dell'analisi e della trasparenza dei budget**

MANUTENZIONE / ESEMPI

- ✓ **Monitoraggio delle vibrazioni di impianti HVAC, Utilities, macchine di produzione**
- ✓ **Analisi elettriche e dinamiche sui motori ad elevata criticità**
- ✓ **Misure di ultrasuoni per l'energy saving (ricerca perdite d'aria, malfunzionamento scaricatori di condensa, ecc.)**
- ✓ **Termografia sugli impianti elettrici**
- ✓ **Analisi videoendoscopiche di riduttori, scambiatori di calore, ecc.**
- ✓ **Analisi oli lubrificanti compressori, riduttori, ecc.**
- ✓ **Misure specifiche di processo e troubleshooting**



TARATURA

SCOPI DELLA TARATURA

a. Definizione delle caratteristiche dello strumento

necessari per definire la funzionalità o per verificare la rispondenza a dei requisiti
(es. accuratezza, ripetibilità, linearità ecc.)

b. Determinazione della precisione dello strumento

definita dall'analisi delle caratteristiche metrologiche ed espressa in termini di incertezza di misura o in classe dello strumento

ESEMPIO: andiamo a gonfiare le ruote della nostra auto, che cosa succede se il manometro non è tarato?



METODOLOGIE DI TARATURA

TARATURA PER CONFRONTO

Allo strumento da tarare viene fatta misurare la medesima grandezza che viene fatta misurare al campione.

ESEMPIO: un manometro può essere tarato collegandolo ad un circuito idraulico dove è stato installato un manometro “campione”. In questo caso la medesima grandezza viene misurata dai due strumenti, e l'analisi delle differenze dei due rilievi permette di valutare la precisione del tarando.

METODOLOGIE DI TARATURA

TARATURA PER SOSTITUZIONE

Lo strumento campione genera direttamente la grandezza che viene fatta misurare allo strumento da tarare.

ESEMPIO: una bilancia può essere tarata effettuando delle misure su dei pesi “campione”. In questo caso il campione stesso genera una grandezza di valore nominale, il peso, e la valutazione della precisione del tarando scaturisce dall’analisi della differenza tra la lettura sulla bilancia ed il peso nominale del campione.

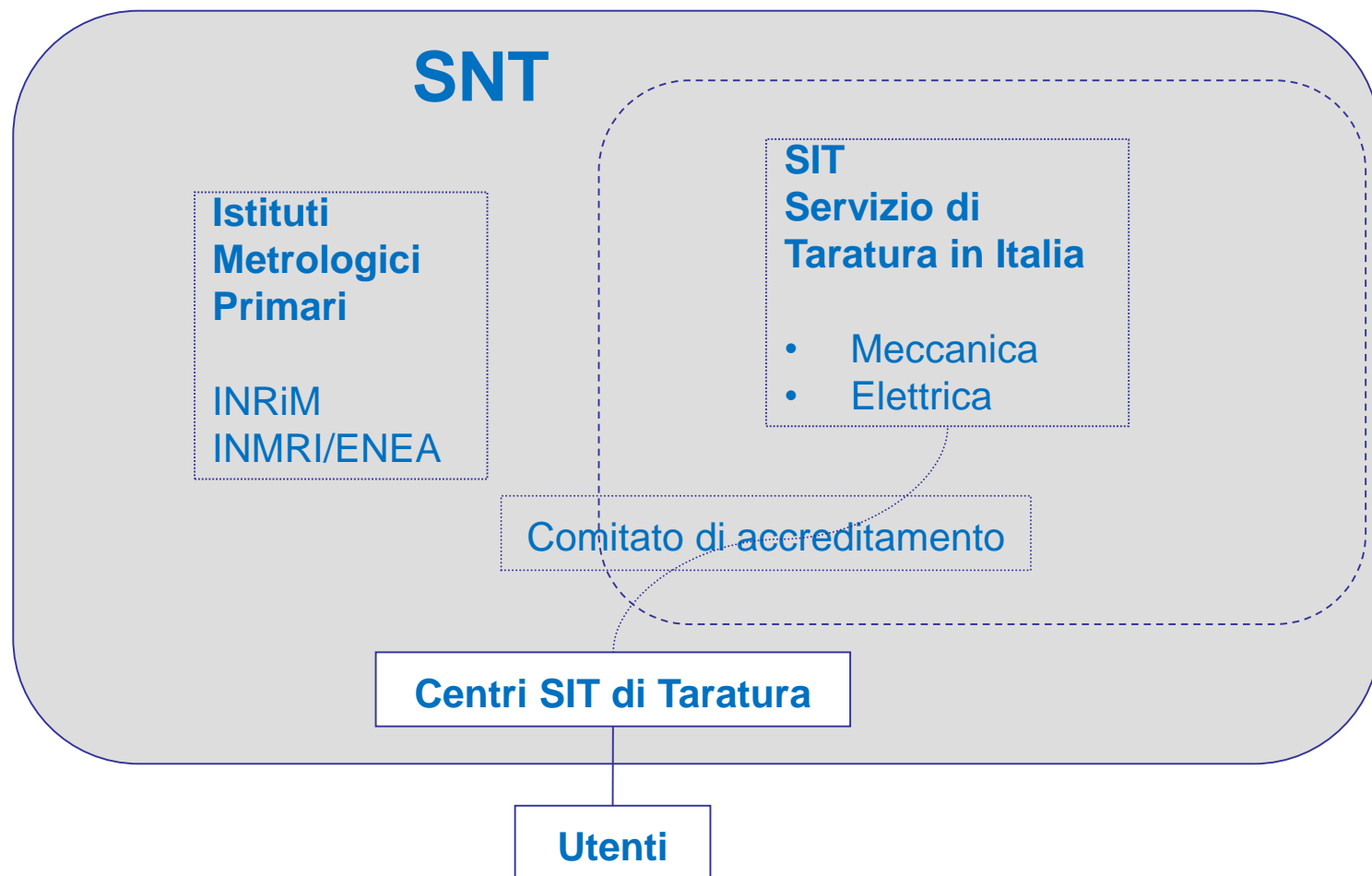
METODOLOGIE DI TARATURA

TARATURA DIRETTA

lo strumento da tarare genera direttamente la grandezza che viene misurata dal campione.

ESEMPIO: Un peso può essere tarato effettuando una misura su bilancia “campione”. In questo caso il peso genera una grandezza, e la sua precisione scaturisce dall’analisi della differenza tra la lettura sulla bilancia ed il peso nominale del peso in taratura.

SISTEMA NAZIONALE DI TARATURA




CERTIFICATO DI ACCREDITAMENTO
Accreditation Certificate

 Accreditemento n°
 Accreditation n°

Rev.

 Si dichiara che
 We declare that

 è conforme ai requisiti
 della norma

 UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005 - Requisiti generali per la competenza dei
 laboratori di prova e di taratura

 meets the requirements
 of the standard

 EN ISO/IEC 17025:2005 - General requirements for the competence of testing
 and calibration laboratories

Quali/e

Laboratorio di Taratura

as

Calibration Laboratory

L'accreditamento attesta che il Laboratorio ha la competenza per operare quale Centro di taratura ACCREDIA per le grandezze, i campi e le incertezze di misura riportati nella tabella allegata al presente certificato di accreditamento. Il presente certificato non è da ritenersi valido se non accompagnato dalla tabella allegata e può essere sospeso o revocato in qualsiasi momento nel caso di inadempienza accertata da parte di ACCREDIA. La validità dell'accreditamento può essere verificata sul sito WEB (www.accredia.it) o richiesta direttamente ai singoli Dipartimenti. Questo Laboratorio è accreditato in accordo alla norma internazionale UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005. L'accreditamento dimostra che il laboratorio possiede competenza tecnica per lo scopo definito e che opera secondo un sistema di gestione (si veda il comunicato congiunto ISO-ILAC-IAF del gennaio 2009).

Accreditation attests that the Laboratory has the competence to operate as calibration Centre of ACCREDIA, for the physical quantities, the range and uncertainty of measurement reported in the table attached to the present accreditation certificate. The present certificate is valid only if associated to the annexed schedule, and can be suspend or withdrawn at any time in the event of non fulfillment as ascertained by ACCREDIA. The in force status of the accreditation may be checked in the WEB site (www.accredia.it) or on direct request to relevant Departments. This laboratory is accredited in accordance with the recognised International Standard ISO/IEC 17025:2005. This accreditation demonstrates technical competence for a defined scope and the operation of a laboratory quality management system (refer joint ISO-ILAC-IAF Communiqué dated January 2009).

 Data di 1° emissione
 1st issue date

 Data di modifica
 Modification date

 Data di Scadenza
 Expiring date

 Il Direttore di Dipartimento
 The Department Director

 Il Presidente
 The President

 Il Direttore Generale
 The General Director


ACCREDIA

 Sede operativa: Strada delle Cacce, 91 | 10135 Torino - Italy | Tel. +39 011 3919729 | Fax. +39 011 3919372
 Sede legale: Piazza Mincio, 2 | 00198 Roma - Italy | Tel. +39 06 8440991 | Fax +39 06 8841199
 info@accredia.it | www.accredia.it | Partita IVA - Codice Fiscale 10566361001

2

ESEMPI STRUMENTI CHE DEVONO ESSERE TARATI NELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

- ✓ **Sensori di temperatura**
- ✓ **Termometri**
- ✓ **Fornetti e bagni termostatici**
- ✓ **Igrometri**
- ✓ **Data logger di umidità e temperatura**
- ✓ **Trasduttori di pressione**
- ✓ **Manometri differenziali**

ESEMPI STRUMENTI DA LABORATORIO

- ✓ **Bilance**
- ✓ **Cappe a flusso laminare (velocità, integrità)**
- ✓ **Cappe chimiche (velocità, integrità)**
- ✓ **Pipette**
- ✓ **Phmetro**
- ✓ **conduttimetro**