



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

Dott. Matteo Cerea

Gestione delle modifiche, delle deviazioni e delle non conformità

Luca Sala

Validation Manager

Cordenpharma SpA - Caponago, MI

1. PREMESSA

Tutti i processi, i sistemi, le apparecchiature dell'azienda farmaceutica sono sotto controllo e qualificati (apparecchiature) o convalidati (processi). Ogni modifica, voluta o accidentale, a tali sistemi, deve essere gestita con uno degli strumenti indicati.

- GESTIONE DELLE MODIFICHE: CHANGE CONTROL**
- DEVIAZIONI**

Le non conformità, gestite attraverso un documento detto di OOS (out of specification) non riguardano invece modifiche al sistema, ma l'evidenziarsi di un risultato non conforme ai valori attesi rilevato durante i normali controlli di processo o sul prodotto finito.

- NON CONFORMITÀ: OOS (OUT OF SPECIFICATION)**

2. LA SCELTA

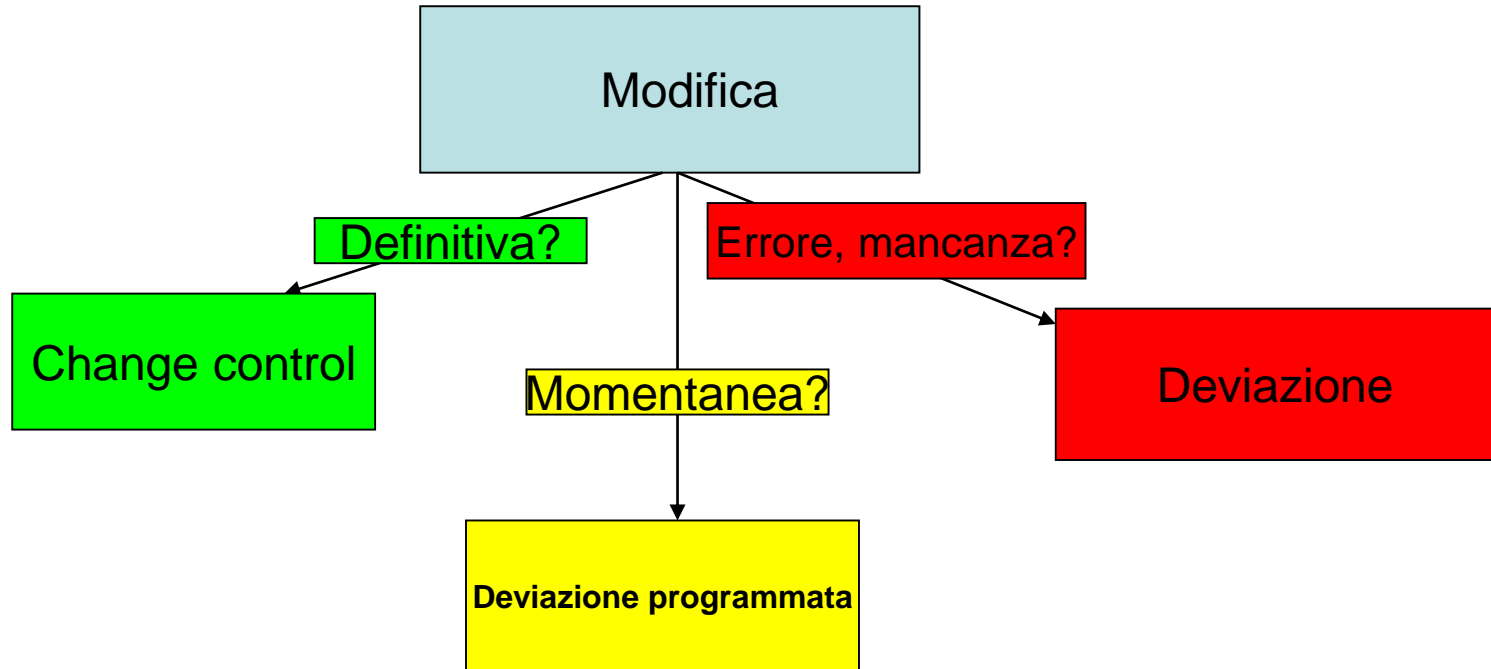
La scelta del flusso documentale da utilizzare nel caso ci si trovi nella necessità di apportare modifiche ad un processo (inteso come insieme delle attività dell'azienda finalizzate all'ottenimento del prodotto conforme alle specifiche predefinite) deve essere ponderata. Il confine tra Deviazione e Richiesta di modifica (change control), anche se molto chiaro, a volte può essere di difficile interpretazione.

La necessità di “aprire” (gergo utilizzato nell'industria, si “apre” un documento) un'investigazione per una non conformità invece è sempre molto chiara:

il prodotto/controllo in process non rispetta le specifiche?

apro un'investigazione sul fuori specifica (OOS), sperando di trovare un errore analitico e non un reale problema sul prodotto finito.

3. Albero decisionale:



Nella figura compare una terza tipologia di documento, la deviazione programmata (o temporary change o emergency change). Questo strumento viene utilizzato per la gestione di modifiche limitate ad una contingenza specifica. Come già detto, le non conformità vengono gestite tramite OOS (out of specification), con percorso diverso rispetto a modifiche e deviazioni.

4. CHANGE CONTROL

La richiesta di una modifica (change control) può riguardare qualsiasi reparto/servizio dell'azienda farmaceutica.

Al contrario di deviazioni e OOS è indicazione di “**situazione sotto controllo**” perché:

1. la richiesta di modifica parte dai reparti dell'azienda e non dall'assicurazione qualità; questo significa che il concetto di verifica delle modifiche è conosciuto da tutti gli enti aziendali **(NON SEMPRE E' COSI'!!!)**.
2. la modifica deve essere approvata dal responsabile della qualità e dalla persona qualificata. Ciò garantisce per la corretta esecuzione di tutte le attività relative all'introduzione della modifica nel flusso produttivo dell'azienda.

4.1 PERCHE' è necessaria la richiesta di modifica?

La richiesta di modifica è necessaria perché un sistema che produce prodotti medicinali deve essere qualificato in ogni suo step:

- Fornitori**
- Apparecchiature**
- Processo**

per citare solo i più importanti.

Apportare una modifica ad un sistema qualificato significa (ad oggi) verificare l'impatto della modifica sul sistema valutando che attività intraprendere per mantenere lo stato di qualifica (cioè la certezza che il sistema operi adeguatamente al fine di ottenere un prodotto conforme alle caratteristiche richieste):

COME?

La richiesta di modifica può riguardare:

- **Prodotti (es. cambio fornitori)**
- **Processi produttivi (es. cambio batch size)**
- **Impianti/ macchine produzione**
- **Strumenti di analisi**
- **Sistemi informatici**
- **Procedure di pulizia**
- **e tutto ciò che viene utilizzato per la produzione del farmaco.**

La richiesta di modifica viene emessa dal reparto che ne rileva la necessità ed è finalizzata ad un miglioramento del processo in ottica operativa, economica o di resa.

E' IMPORTANTE SOTTOLINEARE CHE LA MODIFICA RICHIESTA SARA' PERMANENTE

4.2 FLUSSO OPERATIVO

Il flusso operativo nel caso di una richiesta di modifica può essere riassunto nei seguenti step:

1. Richiesta di modifica

(reparto che necessita della modifica);

2. Valutazione della applicabilità della modifica e relativa classificazione (Assicurazione qualità);

3. Identificazione delle attività da eseguire a supporto della modifica e relativa attribuzione delle responsabilità (compiti, funzioni aziendali coinvolte);

4. Verifica dello stato di avanzamento delle attività richieste e verifica dei risultati ottenuti (Assicurazione qualità)

5. Approvazione finale della modifica richiesta, con introduzione definitiva nel flusso produttivo di quanto proposto (QA Manager e Qualified person).

4.3 Dettaglio:

Vediamo nel dettaglio le varie fasi:

-Richiesta di modifica:

Il responsabile del reparto/servizio/apparecchiatura che necessita della modifica inoltra la richiesta a chi in azienda gestisce questa attività (in genere Validation Manager).

Esempio modulo di richiesta:

RICHIESTA DI CHANGE CONTROL		N.
Funzione richiedente: Produzione iniettabili		
Oggetto del cambiamento: Modifica dell'holding time di permanenza del semilavorato di XXXX al di fuori della cella frigorifera.		
Descrizione del cambiamento richiesto Attualmente il periodo in cui il semilavorato di XXX può rimanere al di fuori della cella frigorifera è di 72 ore (3 giorni). Si richiede di modificare questo tempo e portarlo a 168 ore (7 giorni).		
Motivo del cambiamento La modifica permetterà una gestione del flusso produttivo compatibile con le esigenze e con l'organizzazione delle attività nel reparto iniettabili.		
Data	Firma del richiedente	

- Valutazione applicabilità della modifica e classificazione:

La valutazione dell'applicabilità della richiesta passa attraverso lo studio eseguito da un team di persone, identificato dal responsabile della gestione delle modifiche, che esegue una preliminare verifica della reale fattibilità di quanto proposto. Nell'esempio che stiamo seguendo, è chiaro che se, già a questo livello, si è a conoscenza del fatto che il prodotto XXX non è stabile a temperatura ambiente per più di tre giorni, la richiesta viene respinta. In caso contrario, o in mancanza dell'informazione relativa, va avviato uno studio, quindi attività supplementari, per dimostrare che la modifica è applicabile. E' a questo livello che è necessario anche classificare la richiesta di modifica.

I tre livelli di classificazione sono:

Minore: quando non è richiesta nessuna attività supplementare a supporto della modifica (in genere si tratta di modifiche documentali senza nessun impatto sulle lavorazioni)

Maggiore: quando la modifica impatta sull'esecuzione delle attività produttive, per cui è necessario eseguire controlli/verifiche o riconvalide/riqualifiche delle operazioni eseguite in reparto (esempio modifica di un processo **Convalidato** → **CONVALIDA**)

Critico: quando la modifica richiede anche notifica agli enti regolatori, perché ha impatto sulla documentazione registrativa depositata (dossier). In questo caso per poter operare applicando la modifica proposta va atteso il nulla osta degli enti regolatori.

Sottolineo che in caso sia necessaria convalida di processo andrà notificata agli Enti Regolatori il termine della attività e attesa approvazione prima di poter applicare la modifica.

1) APPROVAZIONE CHANGE CONTROL	N.
<p>IMPATTO DEL CAMBIAMENTO (Reparti coinvolti-funzioni-documentazione):</p> <p><i>Logistica:</i> <input type="checkbox"/> <i>Acquisti:</i> <input type="checkbox"/> <i>Sicurezza:</i> <input type="checkbox"/> <i>Sviluppo industriale:</i> <input type="checkbox"/> <i>Regulatory:</i> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p><i>Ingegneria:</i> <input type="checkbox"/> <i>Servizi tecnici:</i> <input type="checkbox"/> <i>Produzione iniettabili:</i> <input checked="" type="checkbox"/> <i>Produzione orali:</i> <input type="checkbox"/></p> <p><i>Batch record review:</i> <input type="checkbox"/> <i>Training e auditing:</i> <input type="checkbox"/> <i>SOP:</i> <input type="checkbox"/> <i>Convalide/tarature:</i> <input type="checkbox"/></p> <p><i>Laboratorio biologico:</i> <input type="checkbox"/> <i>Laboratorio chimico-fisico:</i> <input checked="" type="checkbox"/> <i>Stabilità:</i> <input checked="" type="checkbox"/> <i>Packaging:</i> <input type="checkbox"/></p> <p><i>Altro:</i> <input type="checkbox"/></p>	
<p>TEAM DI VALUTAZIONE DEL CAMBIAMENTO (nome – funzione)</p> <p>Topolino (QA/QC Manager); Pippo (Responsabile reparto iniettabili); Goldrake (Responsabile CQ) SuperMario (Responsabile Industrial Regulatory)</p>	
<p>VALUTAZIONE E APPROVAZIONE DEL CAMBIAMENTO</p> <p>Per poter applicare la modifica proposta sarà necessario verificare la stabilità del prodotto dopo un periodo di conservazione a 25°C uguale o superiore, a quello richiesto. La verifica dovrà essere eseguita su lotti in stabilità. Dal punto di vista regolatorio il dettaglio operativo non è stato riportato all'interno del dossier pertanto non è necessario eseguire la revisione di quest'ultimo.</p>	
<p>Classificazione:</p> <p><input type="checkbox"/> Critico <input checked="" type="checkbox"/> Maggiore <input type="checkbox"/> Minore</p>	
<p>DISTRIBUZIONE</p> <p>Topolino (QA/QC Manager); Pippo (Responsabile reparto iniettabili); Goldrake (Responsabile CQ) SuperMario (Responsabile Industrial Regulatory)</p>	
Data	Firma SACQ/Convalide

- Identificazione attività da eseguire:

In questa fase le attività da intraprendere a sostegno della modifica proposta vengono identificate e assegnate ai responsabili per la loro esecuzione. Continuando con il nostro esempio:

2) ATTIVITA' PROGRAMMATE PER APPROVAZIONE FINALE CHANGE CONTROL		N.
PIANO DI AZIONE E RESPONSABILITA'		
Goldrake (Responsabile Lab. chimico):		
Revisionare il protocollo di stabilità relativo introducendo la conservazione a 25°C per 1 mese su un lotto da 0,05 mg/ml ed un lotto da 0,5 mg/ml.		
Pippo (Responsabile Rep. Iniettabili)		
Revisione del modulo 02-74/00 per inserimento di un holding time a 25°C di 168 ore (7 gg) per XXXX in tutti suoi dosaggi.		
Data	Firma SACQ/Convalide	
INVIO ISTANZA/COMUNICAZIONE AD AIFA (inizio lavori)		SI <input type="checkbox"/>
		NO <input checked="" type="checkbox"/>
Data:	Firma (QP):	
DISTRIBUITO A: Topolini (QA/QC Manager); Pippo (Responsabile reparto iniettabili); Pippo (QA Supervisor); Goldrake (Responsabile Lab. chimico)		
Data	Firma SACQ/Convalide	

- **Verifica dello stato di avanzamento delle attività:**

Siamo nel “cuore” dell’attività. Il responsabile del QA (o il riferimento in azienda per i Change control) verifica lo stato di avanzamento delle attività:

Mondo ideale:

le persone individuate come responsabili per l’attività prevista confermano la chiusura della loro parte di studio nei tempi previsti.

Mondo del lavoro:

il responsabile dei Change in azienda insegue le persone per farsi dire a che punto sono le attività e ne verifica la conformità ai criteri di accettazione predefiniti.

Comunque, dopo **immani sforzi**, il documento è completato.

3) FOLLOW UP ATTIVITA' PER APPROVAZIONE FINALE CHANGE CONTROL**N.**

DATA

Sono state emesse le revisioni dei protocolli di stabilità N° xxxx e xxx con l'indicazione della verifica di stabilità del prodotto fuori dalla camera climatica.

L. Sala

DATA:

Sono terminate le analisi di stabilità relative; tutti i valori ottenuti sono ampiamente rispondenti alle specifiche predefinite. I risultati ottenuti hanno confermato che la permanenza per 30 giorni a 25°C non determina una degradazione del prodotto. E' pertanto possibile prevedere una estensione della conservazione a 25°C per un periodo superiore ai 7 gg che sono stati richiesti.

L. Sala

DATA:

E' stata aggiornata la SOP XXXX "Flusso operativo del magazzino semilavorati" aggiornando il modulo 01-74/00 "Semilavorati da conservare a 2°-8°C, foglio di accompagnamento" ed il modulo 03-74/00 "Prodotti finiti da conservare a 2°-8°C, foglio di accompagnamento" riportando l'indicazione di non superare un tempo massimo totale di 20 gg (480 ore) di conservazione a 25°C.

L. Sala

Data:

Firma (QP):

- **Approvazione finale** (QA Manager e Qualified person):

Al termine delle attività previste per quella verifica QA Manager e Qualified person sono responsabili dell'introduzione **DEFINITIVA** nel flusso produttivo della modifica proposta.

4) APPROVAZIONE FINALE CHANGE CONTROL		N.
<p>Sulla base dei risultati analitici ottenuti sui lotti conservati per 1 mese a 25°C si approva la richiesta di mantenere le siringhe preriempite di XXXx per tutti i dosaggi per un tempo massimo di 480 ore (20 gg) a temperatura ambiente.</p> <p>L'estensione del tempo massimo di permanenza del prodotto nei reparti produttivi, inizialmente proposto da 72 a 168 ore viene esteso fino a 480 ore (20 gg) in quanto durante le stabilità in oggetto non sono stati osservati fenomeni di degradazione che possano ridurre la shelf life del prodotto.</p>		
Data	Firma QA/QC Manager	
Data	Firma QP	

Considerazioni

1. La modifica **non** può essere applicata nel flusso produttivo sino a completamento delle attività.
2. Qualora sia necessaria una convalida del processo produttivo a supporto della modifica i lotti **non** possono essere immessi sul mercato sino a completamento, con successo, della convalida stessa e approvazione dell'ente regolatorio della modifica.
3. Nel caso vi sia impatto regolatorio, sino ad approvazione da parte dell'ente coinvolto dalla variazione (change **CRITICO**) la modifica **non** può essere applicata: non si può produrre con il nuovo metodo/apparecchiatura/flusso.
4. Il flusso operativo per l'approvazione di una modifica è ad oggi onerosa, sia in termini economici, sia di tempo sia di impegno personale. Per questo motivo l'applicazione di modifiche a processi produttivi consolidati spesso viene rinviata o evitata. La serie delle attività da intraprendere rappresenta una difficoltà spesso insuperabile e non conveniente.
5. La via di uscita è rappresentata da un continuo approfondimento nella conoscenza dell'intero processo, per poter gestire il rischio correlato alla modifica (risk management) e operare l'approccio "quality by design" (**riferimento ICH Q8,9,10**). In quest'ottica l'impatto della modifica andrà inserito in una matrice di rischio, per poter valutare l'accettabilità o meno dello stesso e ridurre al minimo le attività correlate alla gestione della stessa.

5 DEVIAZIONI

Questo flusso documentale deve intervenire quando un processo (inteso come qualsiasi attività produttiva o correlata) devia, appunto, dal corretto iter operativo.

La differenza con la richiesta di modifica è evidente:

- **Deviazione:** evento inatteso che provoca una modifica involontaria, momentanea e inaspettata al processo.
- **Change control:** una modifica programmata, volontaria e definitiva al processo produttivo.
- Se per la richiesta di modifica le attività per l'approvazione vengono eseguite prima della sua introduzione, per le deviazioni è importante valutare l'impatto di queste sul prodotto/processo in essere.
- **Deviazione programmata:** la deviazione programmata è una deviazione al processo produttivo, programmata prima della sua esecuzione. E' però momentanea, per questo motivo non si parla di richiesta di modifica (change control).
- Nella gestione delle deviazioni bisogna valutare l'impatto di queste sul processo, identificando eventuali azioni correttive immediate e eventuali azioni preventive (Sistema CAPA) da introdurre definitivamente nel processo per evitare il ripetersi dello stesso problema.

5.1 Flusso operativo

Il flusso operativo nel caso di richiesta di deviazione può essere riassunto nei seguenti step:

1. Apertura deviazione e relativa indicazione dell'azione correttiva IMMEDIATA eseguita da chi ha riscontrato l'evento per limitare o impedire l'impatto della deviazione sul processo coinvolto (responsabile apertura);

2. Indagine dell'impatto della deviazione sul processo coinvolto per identificarne la cause e relativa classificazione (Assicurazione qualità);

3. Il lotto coinvolto nella deviazione deve essere tenuto in quarantena sino al termine dell'indagine relativa e delle eventuali azioni correttive programmate (Assicurazione qualità);

4. Al termine dell'indagine e delle eventuali azioni correttive previste QA manager e QP permettono il "rilascio" (autorizzazione alla vendita) del prodotto (chiusura deviazione).

5.2 Dettaglio

1 Apertura deviazione:

La persona che rileva la deviazione dal flusso produttivo convalidato o dalle operazioni procedurizzate (non deve essere necessariamente un responsabile dal punto di vista gerarchico) segnala tramite apposito modulo il problema riscontrato. Sulla base del problema riscontrato e delle azioni correttive immediate intraprese dal reparto si effettua una valutazione iniziale della deviazione.

La classificazione delle deviazioni richiama quella delle richieste di modifica:

Critica: viene classificata critica una deviazione che può' avere conseguenze sulle caratteristiche di qualità, specifiche di sicurezza ed efficacia del prodotto (esempio frammischiamento);

Maggiore: viene classificata maggiore una deviazione che può' avere impatto sulle caratteristiche commerciali principali del prodotto, esempio alveoli vuoti, e che potrebbe avere limitato impatto sulla qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto (es. contenuto principio attivo inferiore al limite).

Minore: una deviazione minore è una deviazione da procedure o operazioni che non determinano però difetti sul prodotto ma solo sulle caratteristiche commerciali secondarie del prodotto (etichetta storta, ghiera ammaccata).

La classificazione della deviazione rappresenta una valutazione del rischio sul prodotto ottenuto con l' "errore".

L'indagine successiva e la relativa richiesta di azioni correttive sarà finalizzata a ridurre la criticità della classificazione della deviazione.

Come per i change, una buona conoscenza del processo globale in azienda permetterebbe un approccio "Quality by design" finalizzato alla riduzione delle attività "di test" sostituite da un'accurata e supportata "gestione del rischio".

- Deviazione, esempio modulistica: richiesta

R e p a r t o	Data: xxxx Reparto: Reparto iniettabili Oggetto: Semilavorato
	Prodotto: Fiale Codice: XXXXXX N/A <input type="checkbox"/>
	Lotto: ZZZZZ Quantità: 180000 Unità di misura: fiale
	<input type="checkbox"/> Nome fornitore: Lotto fornitore: N/A <input checked="" type="checkbox"/>
	<input checked="" type="checkbox"/> Macchina/Linea: Fase di lavorazione: Ripartizione N/A <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Monitoraggio: N/A <input checked="" type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <i>Personale Operatore:</i> <i>Punto campionato:</i> _____
	<input type="checkbox"/> <i>Ambientale Reparto:</i> _____ <i>Locale n°:</i> <i>P.to camp.:</i>
	<input type="checkbox"/> <i>HVAC Parametro:</i> _____
	<input type="checkbox"/> <i>W.F.I.</i> <input type="checkbox"/> <i>P.W</i> <i>Punto di prelievo:</i>
e p a r t o	• <i>Tipo di campionamento:</i> _____
	• <i>Limiti di controllo:</i> • <i>Valore riscontrato:</i>
	<input type="checkbox"/> Riqualifica periodiche: _____ N/A <input checked="" type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Rispetto procedure: _____ SOP n°: N/A <input checked="" type="checkbox"/>
	Descrizione deviazione:
	In data 17 Aprile 2013 causa numerosi problemi meccanici di saldatura, la durata del riempimento si è protratta fino a sera; per questo motivo si è deciso di interrompere il riempimento e di riprenderlo il giorno successivo, sfiorando dall'holding time previsto da batch record. La soluzione, suddivisa in 4 montaliquidi, è stata così ripartita: quella contenuta nei primi due montaliquidi è stata ripartita in fiale sterilizzate come subplotto A entro l'holding time indicato; la soluzione contenuta nel terzo montaliquidi (già connesso alla macchina al momento dell'interruzione) e quella contenuta nel quarto montaliquidi è stata ripartita il giorno seguente (18 Aprile 2013) e sterilizzata come subplotto B.
	Azione correttiva immediata:
	Prima della ripresa della ripartizione il formato è stato smontato, pulito e sterilizzato, così come le parti a contatto col prodotto. I due montaliquidi che hanno superato l'holding time, sono stati campionati per il bioburden; durante il turno notturno è stato preventivamente sterilizzato un filtro prodotto 0.22 micron ed un tubo di trasferimento in attesa di valutare la necessità di una 2° filtrazione.
	Allegato:
	Firma responsabile: _____ Data: _____
Q A	Deviazione n°: I-12/13
	Classificazione iniziale: Maggiore
	Firma QA: _____ Data: _____

- Deviazione, esempio modulistica: indagine e chiusura

 ITALFARMACO QA / QC	MODULO	N. 03-145/02 Rev. 00	De via zio ne n°:
Oggetto: INDAGINE			
Rif. SOP N. 145/02	/Sostituisce l'edizione N.	Pagina 1 di 1	

I-12/13 **Data inizio indagine: anno astrale 12523**

Indagine:

Sono stati inviati al laboratorio biologico campioni di soluzione di XXXX sia dal montaliquidi chiuso sia da quello aperto. In data 24 Aprile 2013 è stato emesso il relativo certificato analitico da parte di LB. La contaminazione microbica è risultata in entrambi i casi < 1 ufc/100mL.

La resa del lotto in oggetto è risultata bassa, in quanto in fase di riempimento lo scarto di soluzione è risultato superiore rispetto allo standard produttivo.

Inoltre in fase di sperlatura finale delle fiale sono stati riscontrati diversi difetti cosmetici e particellari, anch'essi imputabili al cattivo funzionamento della macchina infialatrice.

I due sublotti possono essere comunque approvati in quanto il superamento dell'holding time non ha determinato rischio di contaminazione per il prodotto. Infatti è stata riscontrato un valore di bioburden molto basso ed il successivo trattamento termico sterilizzante garantisce la sterilità per tutte le fiale. Le fiale difettose sono state rimosse durante la fase di sperlatura.

Il successivo intervento tecnico della manutenzione ha ripristinato la corretta funzionalità della infialatrice.

Identificazione causa:

Problemi meccanici durante la fase di saldatura a causa della rottura accidentale di un ago. Dopo la sostituzione dell'ago e dopo la successiva pulizia della macchina il riempimento è stato ripreso con piena funzionalità della macchina.

Data fine indagine: XXXX

Altri prodotti coinvolti: **SI** **NO** **N/A**

Prodotto: **Codice:** **Lotto:**

La classificazione finale della deviazione risulta Minore. Dopo l'indagine e i controlli supplementari richiesti, il rischio di aver ottenuto prodotto con specifiche non conformi alle richieste è stato mitigato

Classificazione finale: Minore ←

A. La deviazione ha impatto sul prodotto? SI NO

Se NO, CHIUSURA DEVIAZIONE SU PRODOTTO.

Se SI attivare Mod. 04-145/02

B. Sono necessarie CAPA su processo/sistema qualità/strumentazione/... SI NO

Se SI attivare mod. 01-391/09

QA/QC Manager **Firma:** **Data:**

QP **Firma:** **Data:**

Deviazione programmata

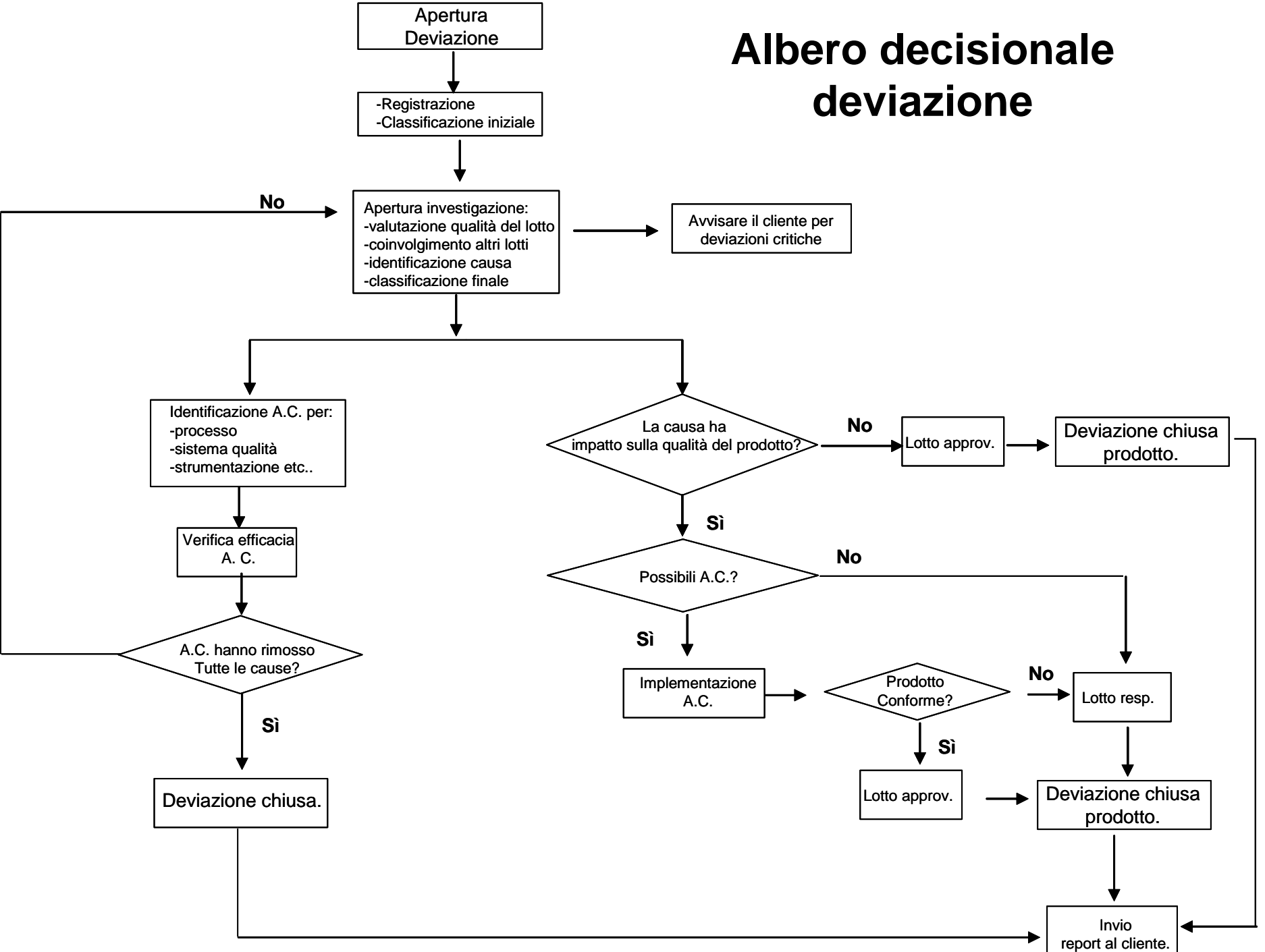
- La deviazione programmata (in industria si utilizza il termine: “lavorare in deviazione”) viene utilizzata nel caso di modifiche richieste in modo temporaneo. L’esempio classico è quello della preparazione di un lotto di prodotto ridotto all’interno di un range di non oltre il 10% , a causa di non sufficiente quantità di materia prima per produrre il lotto intero. La modulistica da utilizzare è la medesima delle deviazioni, l’esecuzione dell’attività proposta deve essere **preventivamente** autorizzata da QA Manager e Qualified person, **sempre**. Va aperta deviazione programmata in quanto le quantità riportate nel foglio di lavoro (Master Batch record) devono essere corrette per quello specifico lotto.

CAPA

Il sistema CAPA (corrective action – preventive action) entra in gioco, nella gestione delle deviazioni, nel momento in cui le attività richieste per la mitigazione del rischio di eventi dannosi per il prodotto richiedano tempistiche non immediate. Il monitoraggio delle attività richieste è quindi eseguito con questo strumento.

Le azioni correttive sono finalizzate a correggere un problema riscontrato, ma, nello stesso tempo, a prevenire l'eventuale ripetersi della deviazione riscontrata (esempio revisione procedura pulizia a seguito di rilevazione di macchina sporca).

Albero decisionale deviazione



6. NON CONFORMITA'

Nell' ambito dell'azienda farmaceutica possiamo distinguere due tipi di non-conformità:

- Non conformità di processo che, come abbiamo visto, vengono gestite tramite il sistema delle Deviazioni.
- Non conformità analitiche (OOS) che vengono rilevate o durante i controlli di processo (IPC) previsti per verificare la corretta esecuzione di step produttivi o durante i controlli sul prodotto finito (di release, cioè di rilascio sul mercato).

Come comportarci in questi casi?

6.1 Gestione delle OOS: flusso operativo

1. Indagine iniziale di laboratorio
2. Indagine su vasta scala (full-scale failure investigation)
3. Conclusione dell'indagine

6.2 Dettaglio

Fase 1: Indagine iniziale di laboratorio:

In questa fase va verificato se il dato fuori specifica è da ricondurre o meno ad un errore del laboratorio. Le soluzioni del campione analizzato vanno conservate per poter eventualmente ripetere l'analisi.

Dall'indagine di **fase 1** possono emergere due situazioni:

- Errore casuale dell'analista.
- Errore sistematico dell'analista.

Questo è il caso più critico perché coinvolge anche i lotti precedentemente rilasciati:

Il **DATO IN SPECIFICA** rilevato in specifica nei lotti precedenti era in specifica perché:

L'errore sistematico provocava un errore nel dato rilevato;

Il risultato analitico era davvero corretto ?

L'indagine di laboratorio deve coinvolgere tutti gli aspetti del metodo analitico applicato verificando:

- Dati grezzi;
- Modalità operative;
- Tutto ciò che concerne la preparazione del campione.

Nel caso in cui da questa prima fase non venga identificato l'errore, verrà rianalizzato il campione che ha fornito il dato fuori specifica (ripetendo 6 volte l'analisi con lo stesso campione e gli stessi reagenti e standard utilizzati per la prima analisi)

CRITERIO ACCETTAZIONE: media tutti i valori in specifica, $CV < CV$ della convalida analitica.

In questo caso il dato ottenuto viene ritenuto valido e l'indagine si considera chiusa.

In caso contrario l'indagine prosegue focalizzandosi sui reagenti e gli standard utilizzati.

Fase 1: Indagine iniziale di laboratorio:

Viene eseguita rianalisi del campione che ha generato il dato OOS preparato utilizzando reagenti e standard (intesi come eluenti della fase mobile HPLC e lo standard di riferimento) nuovi analisi di un nuovo campione e analisi di un controcampione di un lotto precedente in specifica.

Si possono verificare tre possibilità:

- Tutti i dati in specifica: dato OOS da attribuire ai reagenti utilizzati
- Dato OOS confermato sul campione “incriminato”: errore nella preparazione del campione (diluizione, ad esempio) che ha generato il dato non conforme.
- I due campioni del lotto in analisi confermano l’OOS, mentre il campione del lotto approvato è in specifica; dato OOS confermato; deve necessariamente partire la fase 2.

Fase 2: Indagine su vasta scala (full scale)

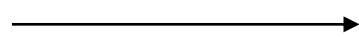
Questa seconda fase comprende:

- Verifica delle modalità di campionamento eseguite e relativa valutazione della necessità di un ricampionamento.
- Indagine in produzione, per verificare eventuali errata applicazione degli step produttivi durante il processo.
- Verifica delle macchine utilizzate, del loro stato di qualifica e di pulizia (consultazione i log-book)

Torniamo, ancora, alla conoscenza del processo!

Il futuro si giocherà tutto lì: miglior conoscenza del processo (nella sua interezza), meno non conformità, riduzione dei rischi, meno controlli:

MENO COSTI



Maggior competitività

Fase 3: Conclusione dell'indagine:

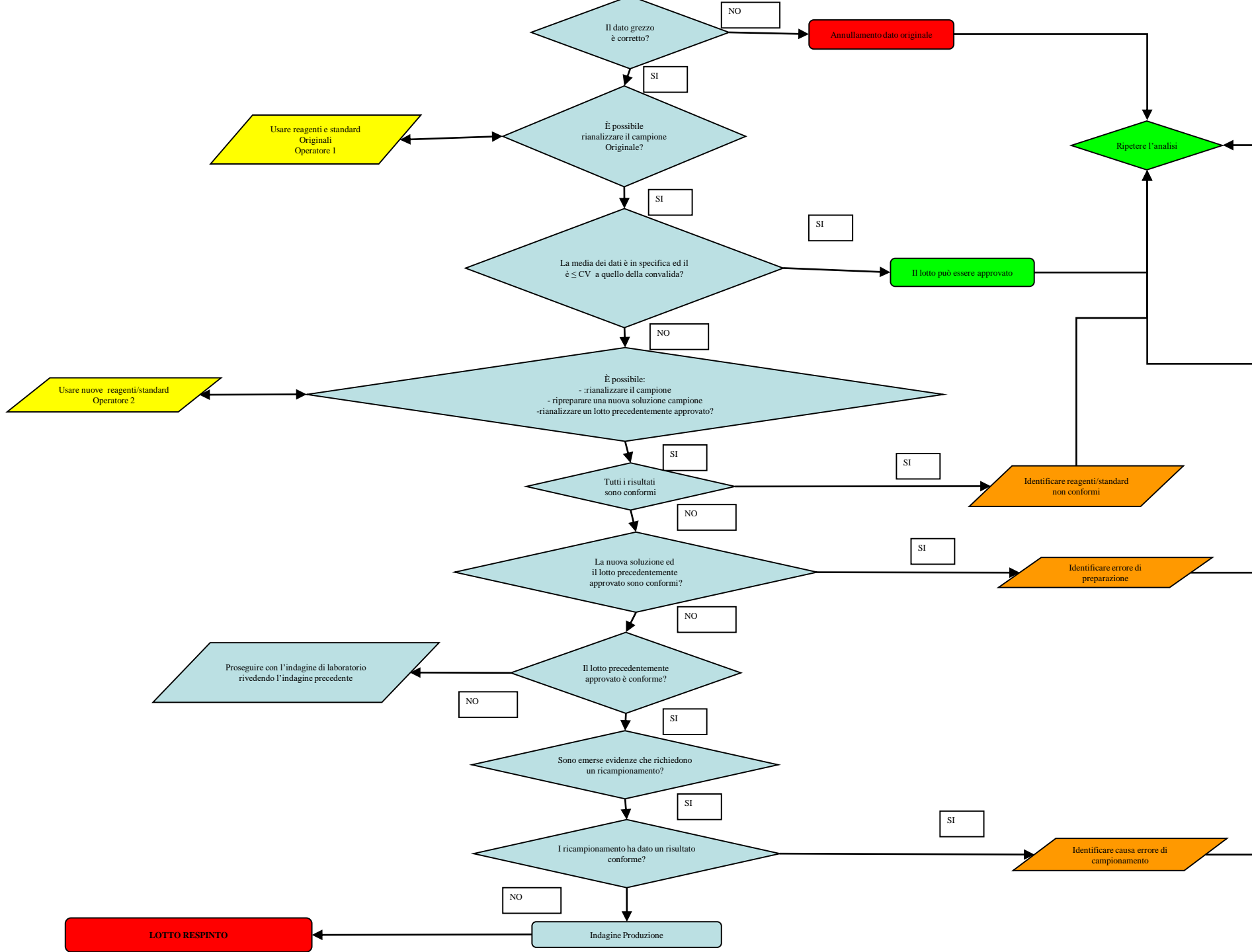
La conclusione dell'indagine deve essere finalizzata all'approvazione o meno del lotto in esame:

Anche in questo caso possiamo trovarci di fronte a due opzioni:

1. errore di laboratorio: risultato OOS invalidato, ricontrollo in specifica, lotto approvato.
2. errore di processo: risultato OOS confermato, lotto respinto

Esiste una zona «grigia» in cui la valutazione sul destino finale del lotto con il dato fuori specifica passa attraverso l'analisi del rischio (Business e Qualità) dell'eventuale utilizzo del prodotto; si cade in questa zona quando l'indagine effettuata si rivela non esaustiva.

A seguire uno schema riassuntivo del percorso di gestione non conformità



Qualche esempio

- 1) Prima della preparazione di una soluzione per iniettabili il responsabile del reparto si rende conto di non avere sufficiente materia prima per prepararne, per quel lotto, la quantità standard prevista dal foglio di lavorazione ma solo per prepararne una quantità pari a circa il 99 % di quella standard.
- Il responsabile di reparto ha una bella pensata: utilizzare la quantità di materia prima a disposizione e riproporzionare gli altri componenti della formulazione.
- La proposta va gestita con uno degli strumenti documentali descritti.
- QUALE?
- DEVIAZIONE PROGRAMMATA
- PERCHE'?
- DEVIAZIONE DAL PROCESSO PRODUTTIVO MOMENTANEA E NON DEFINITIVA

- 2) Una procedura di pulizia convalidata di un apparecchiatura di produzione che prevede l'uso di etanolo non può più essere applicata per motivi di sicurezza dell'impianto.
- Il responsabile di produzione ritiene di poter ottenere buoni risultati utilizzando acqua e detergente.
- Prima di applicare la procedura che strumento di gestione documentale deve applicare?
- CHANGE CONTROL
- PERCHÉ?
- MODIFICA CHE, UNA VOLTA APPROVATA, SARA' DEFINITIVA
ATTENZIONE: LA MODIFICA SARA' CLASSIFICATA:
- Maggiore.
- Perché?
- Perché è necessaria la convalida della procedura di pulizia prima della sua definitiva introduzione in reparto.

DOMANDE ????

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



Luca Sala

QA Validation Manager, Cordenpharma SpA Caponago (MI)

Tel 0295452231 e-mail: Luca.Sala@cordenpharma.com