



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*

### **Convalida di processo**

*Luca Sala*

*Validation Manager*

*CORDENPHARMA SpA - Caponago (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**

### **3. IL CICLO DI CONVALIDA**

**Il ciclo di convalida di processo, a seguito dell'introduzione della nuova revisione dell'annex 15, non è piu' limitato al tradizionale approccio (verifica dei primi tre lotti di produzione) ma si allinea a quanto richiesto dalle linee guida FDA, cioè il continuo monitoraggio del processo produttivo durante l'intero ciclo di vita.**

**Fondamentalmente tre diversi steps concorrono a convalidare un processo:**

- Process design**
- Process validation**
- Continued process verification**

**Cosa sono?**

## **a. Process design:**

**Una buona conoscenza del processo nasce dallo sviluppo del flusso produttivo per un determinato prodotto.**

**Per questo motivo già in fase di sviluppo andranno identificati, e sfidati, i parametri critici di processo (detti CPP) che potrebbero influenzare gli attributi critici di qualità del prodotto (CQA).**

**Se la fase di sviluppo di un processo è ben costruita la successiva fase di convalida di processo utilizza le conoscenze acquisite per identificare dove monitorare e come monitorare in modo intensivo il flusso di produzione.**

**Ma non solo: per poter ottenere un prodotto con i corretti CQA e' fondamentale partire da materie prime con le corrette caratteristiche chimico – fisiche (CMA, critical material attributes).**

**Se un processo e' ben sviluppato ma parte da materie prime con CMA non corretti, il prodotto finito potrebbe riservare  
**BRUTTE SORPRESE!****

## **b. Process validation (Performance process qualification, PPQ):**

**La PPQ è la convalida del processo produttivo che viene eseguita durante la produzione dei primi lotti «full scale» per la vendita.**

**E' in questa fase che si indicano, nel relativo protocollo, le attività da eseguire e i relativi criteri di accettabilità per i test previsti.**

**Il numero dei lotti da monitorare varia a seconda della situazione.**

**Tre lotti è tuttora un numero accettato e condiviso. Una convalida eseguita su un numero di lotti inferiori deve essere supportata da adeguati razionali e da dati statistici che permettano la ragionevole certezza di produrre in modo riproducibile e robusto.**

## **C. Continued process verification:**

**Al termine della PPQ le attività di convalida devono avere la loro logica continuazione nel costante monitoraggio della riproducibilità del processo.**

### **COSA SIGNIFICA?**

**Significa monitorare l'andamento del processo, attraverso strumenti semplici ma efficaci come:**  
**carte di controllo;**  
**report periodici;**  
**verifica dei trend periodici per un parametro di processo (critico);**  
**specifiche del prodotto finito.**

**Valutando l'andamento delle caratteristiche del processo produttivo e eventuali derive dal trend posso «continuare a monitorare il processo convalidato»**

## C. Continued process verification:

E' importante definire attentamente cosa si intende per «Continued process verification»: le linee guida FDA e le linee guida EMA evidenziano un approccio che potrebbe confondere le idee:

EMA Annex 15:

**«CONTINUOUS PROCESS VERIFICATION»** puo' sostituire la convalida di processo tradizionale, se i dati ottenuti durante lo sviluppo sono sufficientemente significativi.

Quindi (estremizzando) potrebbero essere non necessari controlli aggiuntivi durante la produzione dei lotti di convalida.

Al termine della convalida,

l' **«ON GOING PROCESS VERIFICATION»** consente di mantenere sotto controllo il processo. Si valutano i trend dei parametri ritenuti critici e, se necessario, si esegue una riconvalida periodica del processo. L' **«ON GOING PROCESS VERIFICATION»**, come possiamo vedere nella descrizione successiva, e', per FDA, la **«CONTINUED PROCESS VERIFICATION»**



## **C. Continued process verification:**

### **FDA:**

per FDA, la «**CONTINUED PROCESS VERIFICATION**» rappresenta la verifica continua della robustezza del processo (stage 3 del ciclo di vita del processo) monitorando una parte dei parametri critici (CPP), identificati durante le attività di sviluppo e performance verification del processo.

**Nelle slide seguenti sono definite le principali (attuali) differenze**

**EMA Annex 15 / FDA**

# Differenze EMA annex 15 e FDA

EMA Annex 15	US FDA 2011 Guidance
<p>The minimum number of batches required for successful process validation prior to marketing.</p> <p>The EMA draft guideline states “a minimum of three consecutive batches”, with justification to be provided.</p>	<p>The US FDA guidance states that the number of batches must be sufficient to provide statistical confidence of the process. It is a subtle, but important distinction in the approaches.</p>

# Differenze EMA annex 15 e FDA

EMA Annex 15	US FDA 2011 Guidance
<p>The EMA document encourages the use of the product development activities, but is less prescriptive on requirements.</p>	<p>The US FDA guidance places significant emphasis on documenting the product development phase as part of process validation.</p>

# Differenze EMA annex 15 e FDA

EMA Annex 15	US FDA 2011 Guidance
<p>The EMA guideline considers process validation separate from equipment and facility qualification.</p>	<p>The US FDA definition considers process design, equipment and facility qualification all part of the overall process validation exercise.</p>

# Differenze EMA annex 15 e FDA

EMA Annex 15	US FDA 2011 Guidance
<p>The EMA guideline uses the long-established definition for PV: <i>“documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.”</i></p>	<p>The US FDA definition redefines PV as a scientific rather than a documentation exercise: <i>“the collection and evaluation of data, from the process design stage throughout production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality product.”</i></p>

# Differenze EMA annex 15 e FDA

EMA Annex 15	US FDA 2011 Guidance
<p>The EMA guideline specifically allows the use of CPV to replace traditional validation efforts.</p>	<p>The US FDA approach, does not place high emphasis on CPV, and requires all three stages of process validation to be fully addressed, regardless of whether contemporary or traditional methods are utilized.</p>

### c. Continued process verification:

STEP	FDA	EMA
1	Process design	Process design (1)
2	Process qualification	Process validation (2)
3	Continued process verification	On going process verification

Nella tabella e' riportato l'approccio FDA e' quello EMA per ogni step di convalida.

1: puo' essere utile per avere dati preliminari, a livello pilota, non puo' sostituire la Process validation

2: puo' essere sostituita dalla CONTINUOUS PROCESS VERIFICATION, cioe' da un monitoraggio continuo di parametri di processo significativi per il ciclo produttivo in esame; si monitorano i parametri per ogni lotto prodotto.

## **4 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 generalmente di almeno 3 lotti consecutivi.**



## **B) CONVALIDA CONCOMITANTE:**

**La convalida concomitante, in genere utilizzata per farmaci già in commercio ma con una serie di dati limitati 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.**

**A sostegno della convalida concomitante ci sono i dati ottenuti durante la produzione dei lotti già commercializzati (legacy product).**

**Cosa significa ?**

**Significa che per il processo oggetto della convalida esistono dati storici per alcuni parametri ma non per tutti quelli stabiliti come critici.**

**La convalida diventa indispensabile per la valutazione del processo nella sua completezza.**

## **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

Probabilità di accadimento \ Gravità	Bassa	Media	Alta
Alta	Livello 2	Livello 1	Livello 1
Media	Livello 3	Livello 2	Livello 1
Bassa	Livello 3	Livello 3	Livello 2

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 anche sulla base dei 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' importante

sottolineare che, accettare un livello di rischio o meno e' una scelta così come è una scelta aziendale

individuare il punto di non accettabilità del rischio.

# 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. Questa fase andrebbe eseguita durante lo sviluppo, lavorando nel corretto design space per ogni parametro critico di processo (CPP).
- Cosa significa?

Modificare, 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): come già visto la revisione dell'annex 15 sposta l'attenzione della convalida di processo dall'indagine dei tre lotti ad una fase precedente (sviluppo) e ad una seguente (monitoraggio continuo).

Se da un lato valutare, su base statistica, quali test effettivamente eseguire potrebbe ridurre l'onere economico della convalida dall'altro la necessità di monitorare continuamente il processo potrebbe significare impiego di ulteriori risorse per queste attività.

Resta un punto fondamentale:

**UNO SVILUPPO BEN FATTO VUOL DIRE GRANDE CONOSCENZA DEL PROCESSO E MIGLIORE VALUTAZIONE DEI PARAMETRI CRITICI DELLO STESSO.**

# Convalida di processo, tutto chiaro?

## ESEMPIO 1:

Abbiamo tre diversi parametri:

Temperatura di dissoluzione API;

Titolo del principio attivo nella formulazione finale

Contenuto di impurezze nella materia prima

Quali di questi tre parametri rappresenta un parametro critico di processo?

Temperatura di dissoluzione.

Perché?

Perché una variazione potrebbe modificare le caratteristiche della formulazione finale.

# Convalida di processo, tutto chiaro?

## ESEMPIO 2:

Per la produzione di una formulazione per iniettabili il processo convalidato (tre steps, preparazione, filtrazione, riempimento) viene modificato a seguito di introduzione di una nuova ripartitrice (macchina per riempire le fiale)

E' necessaria la riconvalida del processo:

Completo

Solo ripartizione

Solo preparazione

Solo ripartizione

Perché?

Perché le altre due fasi non subiscono modifiche

Domande?

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

Luca Sala

QA Validation Manager,

Cordenpharma Spa Caponago (MI)

Tel 0295452231

e-mail:[luca.sala@cordenpharma.com](mailto:luca.sala@cordenpharma.com)