

# ADVANCED THERAPIES, TISSUE ENGINEERING, CELLULE STAMINALI E PRODUZIONE IN GMP: ASPETTI E PROBLEMATICHE

**“BASI DI CONVALIDA DELLA STRUTTURA  
PRODUTTIVA E SISTEMI CRITICI A SUPPORTO”**

**CTP Tecnologie di Processo è un'azienda certificata:**



# QUALITA'

- ✓ *Una misura della conformità di un prodotto o di un materiale con una predeterminata specifica.*
- ✓ *L'insieme degli aspetti e delle caratteristiche di un prodotto o di un servizio che contribuiscono a determinare la sua capacità di soddisfare una determinata necessità.*

***Nel nostro ambito la "determinata necessità" consiste nella necessità di somministrare ad un paziente la corretta dose del giusto prodotto medicinale, propriamente confezionato ed etichettato, senza adulterazione, contaminazione e deterioramento.***

## DEFINIZIONE di GMP

*Good Manufacturing practice is that part of Quality Assurance which ensures that **products** are consistently **produced** and **controlled** to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization. Good Manufacturing Practice is concerned with both Production and Quality Control*

*[Pharmaceutical Legislation - Medicinal products for human and veterinary use - Vol. 4 Good Manufacturing Practices - European Commission, 1997 (EU GMP)]*

## **CONVALIDA - DEFINIZIONE**

***"FDA Guidelines on General Principles of Process Validation, May 87"***  
***Establishing documented evidence, which provides a high degree of assurance that specific process will consistently produce a product meeting its pre-determined specifications and quality attributes***

***"Good Manufacturing Practice issued by European Community (EEC)"***  
***Validation is an action of providing, in accordance with the principles of Good Manufacturing Practices, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results***

***La convalida dovrà essere eseguita sulle apparecchiature, sui sistemi critici e sui servizi che hanno o possono avere un impatto diretto o potenziale sulla qualità, purezza ed efficacia dei medicinali, oltre che sui processi stessi di produzione.***

## CARATTERISTICHE della CONVALIDA

*Evidenza documentale*



**ORGANIZZATA IN FORMA SCRITTA**

*Alto grado di assicurazione  
"Consistentemente"  
"Pre-determinate"*



**PROCESSO SOTTO CONTROLLO**



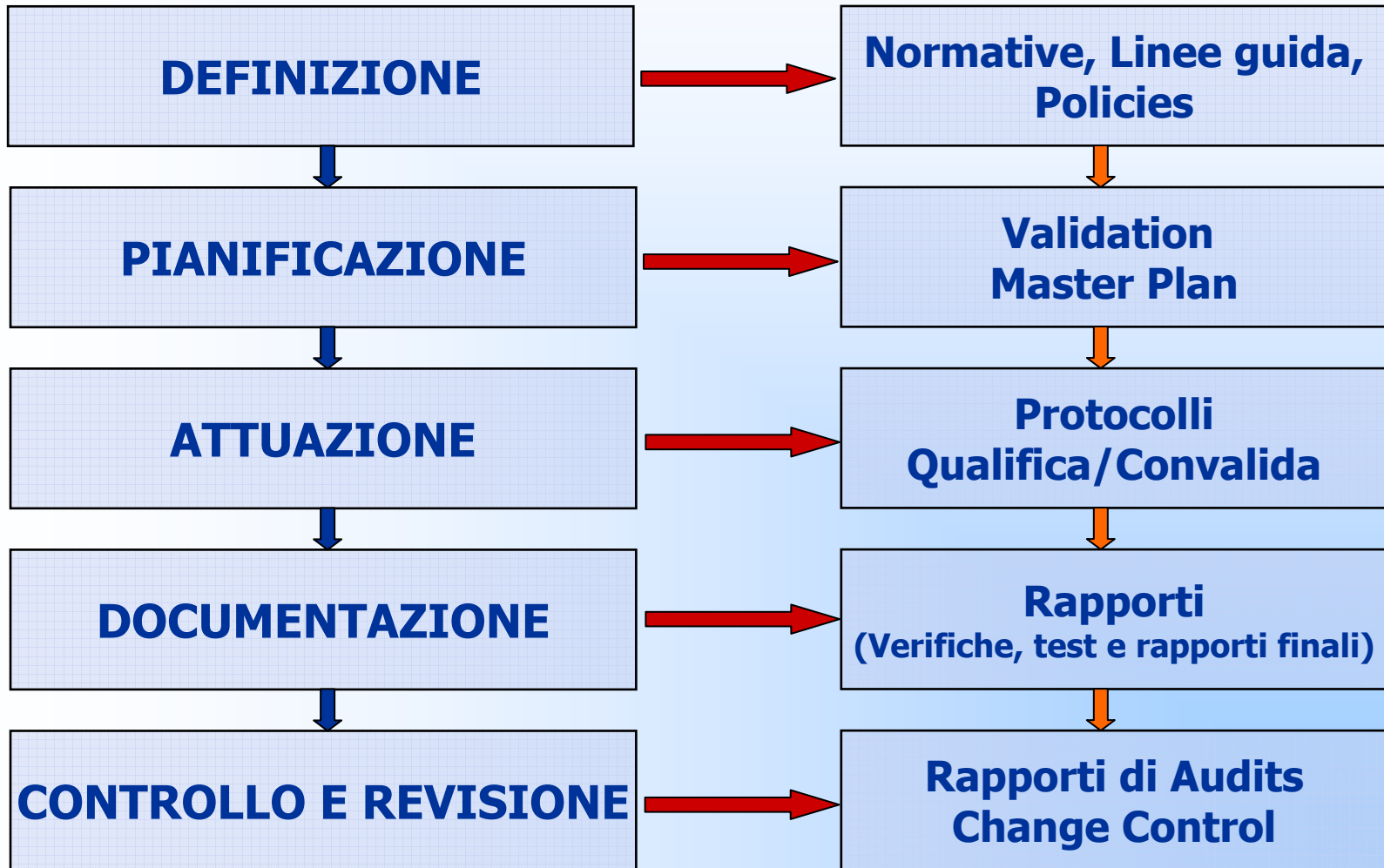
**LO SCOPO DELLA CONVALIDA È PRODURRE  
LA PROVA DOCUMENTALE CHE IL PROCESSO È "SOTTO CONTROLLO"**

## COME SI SVOLGE LA CONVALIDA?

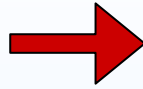
**" Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded "**

*"The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4: Good manufacturing practices. Medicinal products for human and veterinary use" 1997 Edition (last updated 2006).*

## STEP DI CONVALIDA E GERARCHIA DELLA DOCUMENTAZIONE



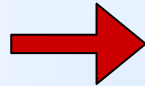
## **DEFINIZIONE**



## **NORMATIVE, LINEE GUIDA, POLICIES**

Tutte le prove e verifiche da eseguire dovranno avvenire con modalità stabilite in appositi protocolli di convalida, che saranno redatti in accordo a quanto stabilito dalle vigenti normative nazionali ed internazionali.

## **PIANIFICAZIONE**



## **VALIDATION MASTER PLAN**

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.

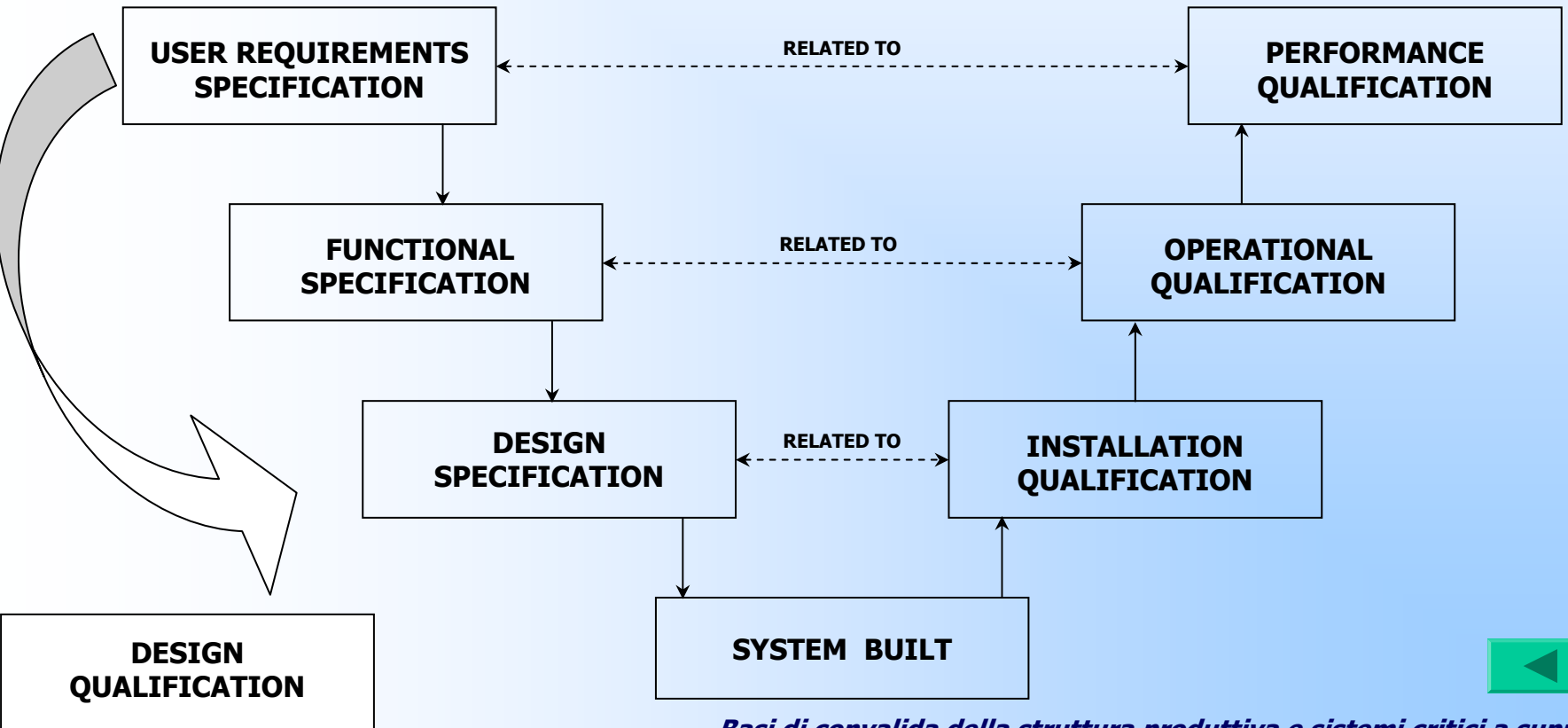
Il Validation Master Plan (VMP) è un documento che dovrà fornire la metodologia per la qualificazione e convalida dei sistemi, attrezzature, processi, etc., relativi al progetto in oggetto. Questo documento permette infatti di:

- 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.



# ATTUAZIONE CONVALIDA

Tutte le prove e verifiche da eseguire dovranno avvenire con modalità stabilite in appositi protocolli di convalida, che saranno redatti in accordo a quanto stabilito dalle vigenti normative nazionali ed internazionali. La qualificazione di attrezzature, impianti e sistemi di controllo è solitamente distinta nelle fasi di Installation, Operational e Performance Qualification. La strategia che si usa adottare viene efficacemente descritta dal Diagramma a V reperibile sulle GaMP:



# FASI DELLA CONVALIDA

**Design Qualification = DQ**

**Installation Qualification = IQ**

**Operational Qualification = OQ**

**Performance Qualification = PQ**

**Process Validation = PV**

**Cleaning Validation = CV**

## ▪ **DESIGN QUALIFICATION**

**Verifica documentata che il progetto proposto per la realizzazione di reparti produttivi, di sistemi e di apparecchiature è adatto per gli scopi prefissati.**

“The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for intended purpose” (European GMP – ANNEX 15 ed. June 2001 - Glossario)

# LE FASI DELLA CONVALIDA/IQ

## DESIGN SPECIFICATION

*Documenti che descrivono i dettagli costruttivi e le specifiche di installazione sistema, in base ai quali il sistema stesso verrà realizzato*



## INSTALLATION QUALIFICATION

*Verifica documentata che ha lo scopo di assicurare che un sistema usato in un processo di produzione farmaceutica sia stato realizzato, installato, identificato e documentato in maniera adeguata, in accordo con le sue specifiche costruttive.*

## ESEMPI DI TEST IN PROTOCOLLI DI IQ

- **Verifica delle specifiche, della documentazione e dei disegni "As – built" del sistema**
- **Verifica delle procedure operative standard (SOPs)**
- **Verifica della taratura della strumentazione critica**
- **Verifica dell'equipaggiamento e dei componenti del sistema**
- **Verifica delle utilities e loro collegamento**



# LE FASI DELLA CONVALIDA/OQ

## Functional Specification

*Documento o insieme di documenti che definiscono il sistema e/o i suoi componenti in termini di funzioni che devono essere eseguite e di servizi che devono essere collegati al sistema stesso per soddisfare gli URS*



## Operational Qualification

*Verifica documentata che il sistema ed i suoi componenti operano, per i range operativi previsti, in accordo con le specifiche funzionali del progetto di base e risultano adeguati per controllare i parametri di processo previsti.*

### ESEMPI DI TEST IN PROTOCOLLI DI OQ

**Verifica della taratura della strumentazione critica**

**Verifica delle funzionalità critiche del sistema**

**Verifica funzionale degli allarmi e delle segnalazioni (se applicabile)**

**Test di caduta della tensione**



## **ES. OPERATIONAL QUALIFICATION : VERIFICA DELLE FUNZIONALITA' CRITICHE**

### **HVAC**

- *Verifica delle portate e dei ricambi d'aria*
- *Verifica dell'integrità dei filtri*
- *Verifica delle condizioni termoigrometriche*
- *Verifica delle pressioni differenziali*

### **INCUBATORI**

- *Verifica funzionale degli dispositivi*
- *Verifica degli allarmi di temperatura (se applicabile)*
- *Mappatura a vuoto della camera*

### **AUTOCLAVE**

- *Verifica degli allarmi*
- *Verifica della tenuta vuoto e pressione*
- *Verifica della distribuzione di calore a camera vuota*

### **CAPPE BIOHAZARD**

- *Verifica della velocità dell'aria sul piano di lavoro e in uscita dal filtro*
- *Verifica dell'integrità dei filtri*
- *Verifica dell'unidirezionalità del flusso d'aria (smoke test)*
- *Verifica della classe di contaminazione particellare*

# LE FASI DELLA CONVALIDA/PQ

## User Requirements Specification

*Documento che definisce in modo chiaro, preciso e conciso ciò che l'utente vuole che il sistema faccia: le condizioni, le specifiche di partenza, le funzioni che devono essere eseguite, le specifiche di uscita, definendo anche le condizioni ambientali in cui il sistema opera e gli eventuali vincoli*



## Performance Qualification

*Verifica documentata che il sistema è in grado di adempiere, in modo costante e ripetitivo, alle funzioni previste negli URS se sfidato sui limiti di funzionamento dichiarati.*

## ESEMPI DI TEST IN PROTOCOLLI DI PQ

**Verifica del training del personale**

**Verifica delle procedure operative standard (SOPs)**

**Verifica della performance del sistema**



## **ES. PERFORMANCE QUALIFICATION : VERIFICA DELLE PRESTAZIONI CRITICHE**

### **HVAC**

- *Verifica della contaminazione particellare dei locali*
- *Verifica della contaminazione microbica dei locali*

### **INCUBATORI**

- *Verifica della temperatura del carico*

### **AUTOCLAVE**

- *Verifica del processo di sterilizzazione dei carichi di materiale e/o prodotti*

### **CAPPE BIOHAZARD**

- *Verifica della contaminazione particellare*
- *Verifica della contaminazione microbica*

## Cleaning Validation

*La Cleaning Validation ha lo scopo di convalidare le procedure di pulizia delle attrezzature e degli ambienti di produzione al fine di garantire la sicurezza, la qualità, la purezza, l'integrità del lotto di prodotto che dovrà essere lavorato sulle apparecchiature e nei locali stessi. Le verifiche vengono compiute mediante dei metodi analitici che dovranno a loro volta essere convalidati.*

## Process Validation

*La Process Validation ha lo scopo di dimostrare che il processo è in grado di fornire un prodotto con caratteristiche predeterminate di purezza, sicurezza ed efficacia in maniera costante e ripetibile.*

*Le GMP prevedono che l'approccio da dare alla Process Validation possa essere differenziato in:*

- **convalida prospettiva**, (caso di un processo nuovo o modificato prima dell'immissione del prodotto sul mercato)*
- **convalida concorrente** (quando non è possibile terminare le attività di convalida prima dell'inizio della produzione routinaria)*
- **convalida retrospettiva**, (nel caso in cui il processo è in essere da molti anni ed esistono pertanto dati sufficienti a dimostrare che esso è robusto, consistente e riproducibile).*

## **SISTEMI CRITICI A SUPPORTO DELLA PRODUZIONE FARMACEUTICA 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:*

<b>EFFICIENZA IMPIANTI</b>		<b>PIANO DI MANUTENZIONE</b>
<b>EFFICIENZA STRUMENTI</b>		<b>PIANO DI METROLOGIA/TARATURA</b>
<b>CONTROLLO MODIFICA</b>		<b>SISTEMA DI CONTROLLO DEI CAMBIAMENTI</b>
<b>QUALITÀ PERSONALE</b>		<b>TRAINING DEL PERSONALE</b>

***Sono le attività la cui implementazione ha lo scopo di mantenere nel tempo lo stato di "convalidato" 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.***

# 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.

**Per stabilire un sistema di manutenzione occorre definire tutti i seguenti elementi:**

**CHI** ⇒ ha la responsabilità delle varie operazioni

**QUANDO** ⇒ deve essere fatto l'intervento

**CHE COSA** ⇒ deve essere fatto in corrispondenza dei vari interventi di manutenzione

**COME** ⇒ deve essere fatto l'intervento (procedure)

**DOVE** ⇒ deve essere eseguito l'intervento

## 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.***

- **Deve prevedere l'identificazione univoca delle catene di misura critiche.**  
*Definizione ed identificazione degli strumenti critici intesi come quelli che hanno un impatto diretto sulla qualità del prodotto e comunque tutti quelli con i quali vengono eseguite le misure direttamente registrate sui documenti di produzione*
- **Devono essere riportati i range di lavoro**  
*Identificazione degli intervalli all'interno dei quali, gli strumenti sono destinati a lavorare*
- **Deve essere riportato l'intervallo di verifica periodica**  
*Periodo di tempo entro il quale si devono verificare le prestazioni metrologiche dello strumentario*
- **Devono essere identificati i metodi (SOP) di verifica**  
*Le procedure devono essere stilate per tutte le operazioni di taratura con un livello di dettaglio commisurato alla complessità dello strumento da verificare. Il metodo deve essere **rappresentativo, riproducibile e ripetibile***
- **Devono essere riportati i criteri di accettazione**  
*Devono essere riportati i limiti necessari alla valutazione di conformità dei risultati. Il criterio di accettazione, verrà definito, da tutte le figure competenti in struttura, in funzione del processo di produzione per il quale viene utilizzato lo strumento e dalle sue caratteristiche*
- **Deve essere implementato un sistema di notifica dello stato di taratura**  
*Tutte le catene di misura devono avere una etichetta, che indichi il suo stato di taratura.*

## **TRAINING DEL PERSONALE**

*"Nella produzione di medicinali, la scienza e la tecnologia costituiscono la parte più facile. Sono i problemi relativi al personale i più complessi e difficili."*

*(John Sharp, Good manufacturing Practices Philosophy and Applications)*

*The establishment and maintenance of satisfactory system of quality assurance and the correct manufacture of pharmaceutical products relies upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks which are the responsibility of the manufacturer. Individual should be aware of the principles of of Manufacturing Practice that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs.*

*(Guide to GMP for Pharmaceutical Products" from the Pharmaceutical Inspection Convention - PH 5/89)*

### **FASI DEL PROGRAMMA DI ADDESTRAMENTO**

- **Trasferimento di informazioni**
- **Affermazione dei concetti**
- **Valutazione della conoscenza**

## **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, video shows, lettura manuali e procedure)

*Per tutto il personale occorre eseguire un monitoraggio periodico per valutare l'efficacia del training (test di verifica, interviste individuali, analisi di eventuali problemi nel reparto) e il grado di motivazione (test individuali)*

### **REQUISITI GMP:**

- **I programmi di training devono essere disponibili ed approvati.**
- **La tracciabilità relativa al training effettuato deve essere assicurata mediante conservazione della documentazione.**

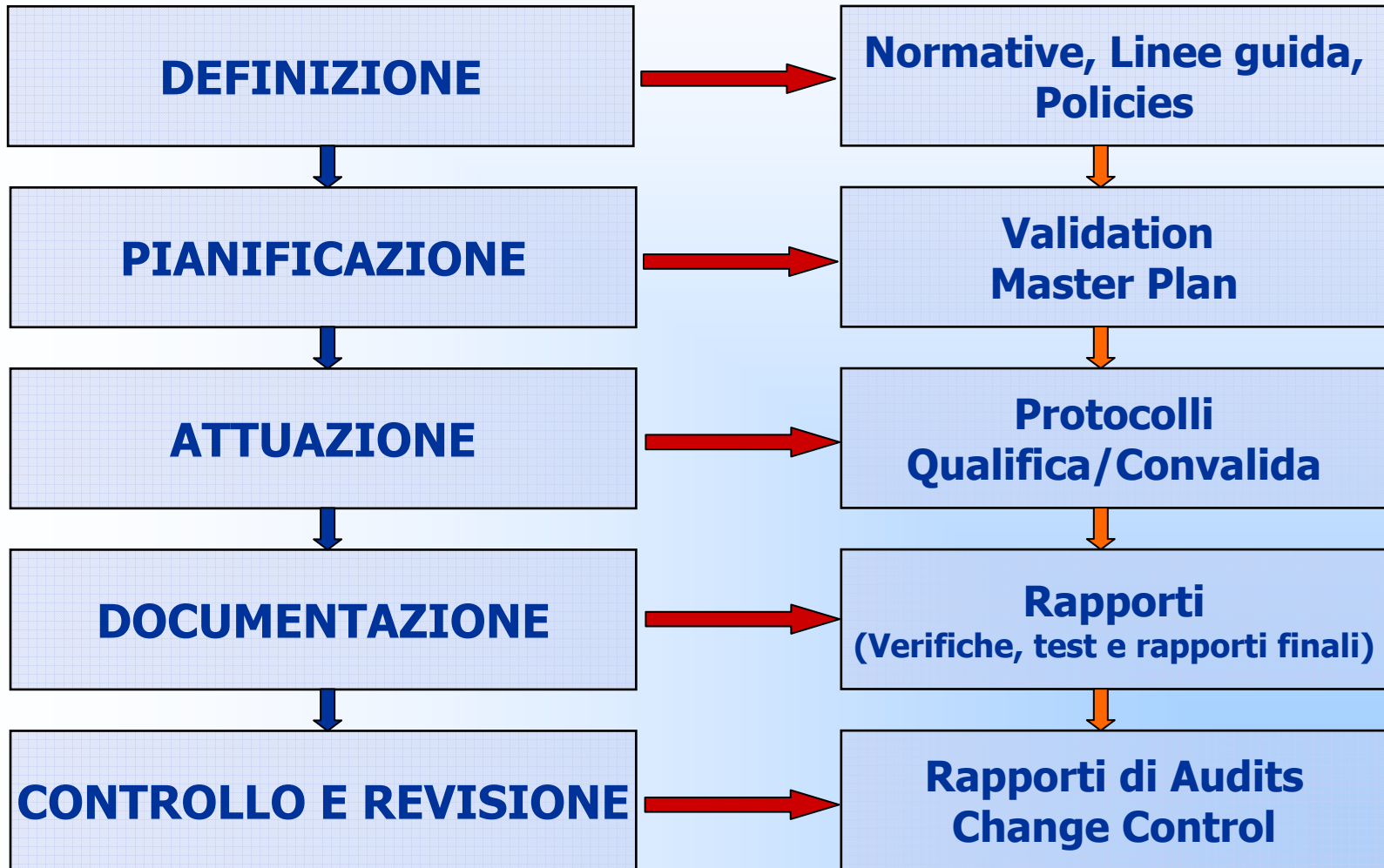
# IL VALORE AGGIUNTO DELLA CONVALIDA

L'esercizio della convalida non deve essere finalizzato alla soddisfazione di mere esigenze regolatorie, poiché, in tal caso, costituirà solo un costo.

*La convalida, affrontata nello spirito delle GMP, come strumento di assicurazione di qualità a cui partecipano, secondo le proprie responsabilità, tutte le appropriate funzioni aziendali, costituisce un momento di conoscenza estremamente approfondita del processo e dei sistemi produttivi, di training del personale, e di formazione di una cultura aziendale orientata alla qualità che si traduce in un "valore aggiunto" di portata inestimabile, che ripaga sempre largamente i costi sostenuti.*

***grazie per l'attenzione***

## STEP DI CONVALIDA E GERARCHIA DELLA DOCUMENTAZIONE



# ATTUAZIONE



# CONVALIDA

Tutte le prove e verifiche da eseguire dovranno avvenire con modalità stabilite in appositi protocolli di convalida, che saranno redatti in accordo a quanto stabilito dalle vigenti normative nazionali ed internazionali. La qualificazione di attrezzature, impianti e sistemi di controllo è solitamente distinta nelle fasi di Installation, Operational e Performance Qualification. La strategia che si usa adottare viene efficacemente descritta dal Diagramma a V reperibile sulle GaMP:

