

**CONVALIDA DEI SISTEMI  
DI CONTENIMENTO  
DI API AD ALTA ATTIVITA'**

# **Principi Attivi ad Alta Attività**

**materie prime che hanno dosaggi molto bassi  
in genere inferiori a 10 mg**

**La loro preparazione, lavorazione e utilizzo implica la  
soluzione di problemi di contaminazione incrociata,  
sicurezza degli operatori  
sicurezza ambientale**

# PIANO GENERALE DI CONVALIDA

## MACCHINE E SERVIZI

REQUISITI UENTE  
QUALIFICAZIONE DEL PROGETTO  
EMMISSIONE DELL'ORDINE  
QUALIFICAZIONE DELLA COSTRUZIONE  
QUALIFICAZIONE DELLA INSTALLAZIONE  
QUALIFICAZIONE DELLA OPERATIVITA'  
QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI

## PRODUZIONE

IDEA INIZIALE  
SVILUPPO  
preformulazione stadio I (1 x)  
stadio II (10 x)  
stadio III (100 x)

## CONTROLLO QUALITA'

CONVALIDA DEI METODI ANALITICI  
CONVALIDA DELLE ATTIVITA' DI PULIZIA

## SISTEMI INFORMATICI

REQUISITI UTENTE  
SPECIFICHE FUNZIONALI  
COSTRUZIONE DEL SISTEMA  
QUALIFICAZIONE DELLA INSTALLAZIONE  
QUALIFICAZIONE DELLA OPERATIVITA'  
QUALIFICAZIONE DELLE PRESTAZIONI

# PRODUZIONE INDUSTRIALE

## PREREQUISITI

TARATURA STRUMENTI

MAN.ZIONE PREVENTIVA

FORMAZIONE - ADDESTRAM. PERSONALE

PROCEDURA DI CONTROLLO CAMBIAMENTI

PROGRAMMA DI RICONVALIDA  
QUALIFICAZIONE DEI FORNITORI

# Test e Convalida dei Sistemi di Contenimento

All'interno dei sistemi di contenimento vengono condotti processi ad alta criticità che possono esporre il personale addetto a rischi elevati, così come produrre un sensibile impatto sulla qualità dei prodotti

È essenziale quindi che i sistemi siano efficacemente testati e convalidati

# Norma ISO 10648-2 per il collaudo dei glove-box

La norma si applica ai glove box utilizzati per il contenimento di:

prodotti radioattivi o tossici,

prodotti che richiedono di essere lavorati in atmosfere speciali

classifica i glove box in base alla loro capacità di tenuta ovvero in base alla perdita oraria

**TEST: Metodo con ossigeno**

Metodo con variazione della pressione

Metodo a pressione costante

# **Norma ISO 14644-7 per il progetto ed il collaudo dei glove-box**

**Fornisce indicazioni per la progettazione ed il collaudo  
dei sistemi di contenimento**

# La convalida di un sistema di contenimento

può essere effettuata seguendo le normali procedure di  
convalida degli impianti produttivi, supportando la  
individuazione dei punti critici con un adeguato  
**risk assessment**

## Convalida di una Cappa a Flusso Laminare

Può essere predisposto un unico protocollo di qualificazione dell'installazione, dell'operatività e delle prestazioni

Gli impianti, oggetto del presente esempio sono cappe a flusso laminare tipo down-cross per la pesata e il campionamento di polveri farmaceutiche



# Qualificazione di un glove box

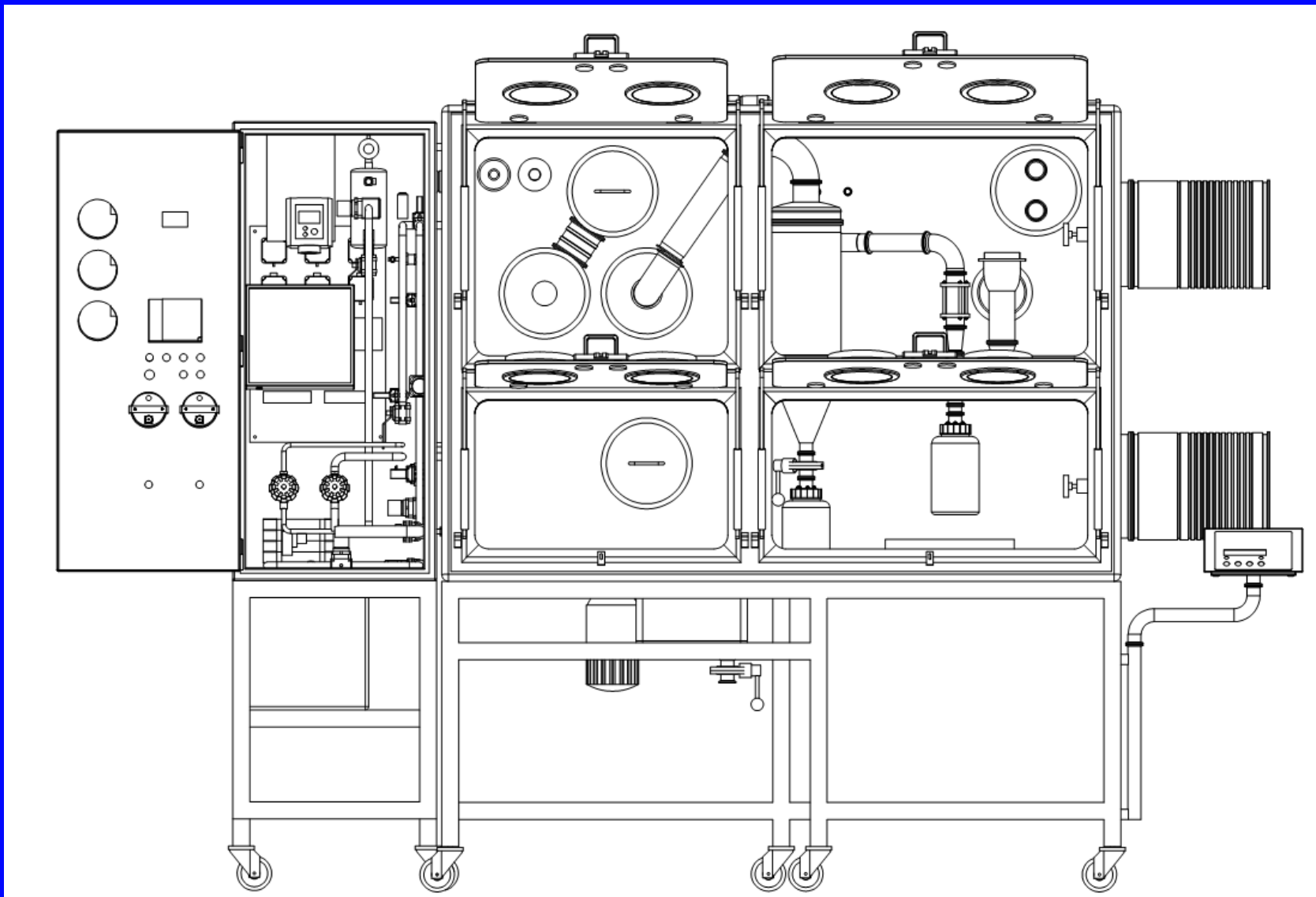
esempio di impianto di macinazione per prodotti  
citotossici inserito in un Glove box

Il fornitore dovrà provvedere alla redazione dei  
protocolli di FAT e SAT.

I protocolli di Installation Qualification e di  
Operational Qualification possono essere  
redatti ed eseguiti dal fornitore, dal cliente, da  
un gruppo di convalida delegato dal cliente.

I test di qualificazione vanno studiati per  
rispondere alle URS.

# Qualificazione di un glove box



# La convalida della pulizia

- **NELLE GUIDES SI TROVANO SOLO concetti teorici e generali a fronte di un'infinita tipologia di realtà differenti**

- **FDA and in general GMP regulations indicate**
- **what to do and not how to do it.**
- **It is up to the manufacturer to determine what is suitable, adequate and required by their individual process or products.**

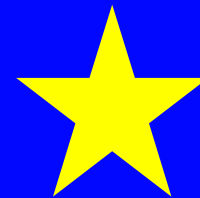
- **NECESSITÀ DI CONOSCENZE**
- **caratteristiche di materie prime e eccipienti**
- **caratteristiche costruttive delle attrezzature**
- **proprietà dei detergenti,**
- **dei metodi analitici con i relativi limiti di rilevabilità,**
- **dei sistemi di campionamento,**
- **dei limiti di accettabilità dei residui.**

- **NECESSITÀ DI UNA PIANIFICAZIONE**

- **NECESSITÀ DI UN TEAM DI LAVORO**

- **Produzione, Controllo Qualità, Ingegneria, Ricerca e Sviluppo,**

- **ASSICURAZIONE QUALITÀ**



# **QUANDO LA MACCHINA SARÀ PULITA?**

- **QUANDO i residui di sostanze chimiche, detergenti, sporco in generale, lubrificanti e microrganismi,**
- **dopo l'esecuzione dello specifico processo di pulizia,**
- **rientreranno nei limiti previsti, calcolati o definiti in precedenza ed espressamente dichiarati nel protocollo**



# Quindi il problema sta

- **Nel conoscere i possibili contaminanti**
- **Nel definire i relativi limiti di accettabilità di contaminazione residua**



**Allegato 15** della Guida alle norme di buona fabbricazione (NBF) dell'UE

– **CONVALIDA DELLE PROCEDURE DI PULIZIA**

36. La convalida delle procedure di pulizia dovrebbe essere eseguita per confermare l'efficacia di tali procedure.

**Il razionale per la selezione dei limiti della quantità di residui del prodotto, di detergenti e di contaminazione microbica** saranno basati sui materiali in questione.....

37. Dovrebbero essere utilizzati

**metodi analitici convalidati, con sensibilità tale da individuare i residui o i contaminanti.**

Il limite di rilevamento per ciascun metodo analitico dovrebbe essere **sufficientemente sensibile** da consentire il rilevamento del livello accettabile fissato di residuo o di contaminante.

38. Normalmente è necessario convalidare soltanto le procedure di pulizia per le **superfici delle attrezzature a contatto con il prodotto.**

Le parti non a contatto dovrebbero essere oggetto di considerazione. Dovrebbero essere convalidati gli intervalli tra l'uso e la pulizia, nonché tra la pulizia e il riutilizzo. Dovrebbero essere determinati i metodi e gli intervalli di pulizia.

39. Per le procedure di pulizia nel caso di prodotti e processi simili si considera accettabile **selezionare una serie rappresentativa di prodotti e processi analoghi.**

Può essere condotto un unico studio di convalida utilizzando un

**approccio "worst case"**  
che tenga conto delle condizioni critiche.

42. Allorché le sostanze da eliminare sono tossiche o pericolose, in via eccezionale possono essere utilizzati in loro vece prodotti che ne simulano le proprietà fisico-chimiche.

**STOOOP!!!!**

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

**Dr. CESARE ARMETTI**

**CONSULENTE SISTEMI QUALITÀ  
in ambiente farmaceutico**

**E-mail: [cesare.armetti@teletu.it](mailto:cesare.armetti@teletu.it)**

**SEGRATE, Via Ligabue 108  
Tf 02 26950510 cell. 3382994195**