



FEDERCHIMICA

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

ESEMPI DI APPLICAZIONE DEL QUALITY RISK MANAGEMENT NEL SETTORE DEGLI API

Eleonora Salvadori
CTP SYSTEM

Milano, 14 aprile 2011

SCHEMA DELLA RELAZIONE

INTRODUZIONE

KNOW-HOW DEL PROCESSO

ANALISI DEL PROCESSO – Risk Assessment

PROCESSO ED IMPIANTI

VALUTAZIONE DELLO STATO DI CONTROLLO DEL PROCESSO



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA
Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

INTRODUZIONE

Il Trasferimento tecnologico (TT) è un trasferimento di conoscenza, di esperienza e tecnologia associato ad un prodotto o ad un processo.

Per grosse linee possiamo identificare due classi tipo:

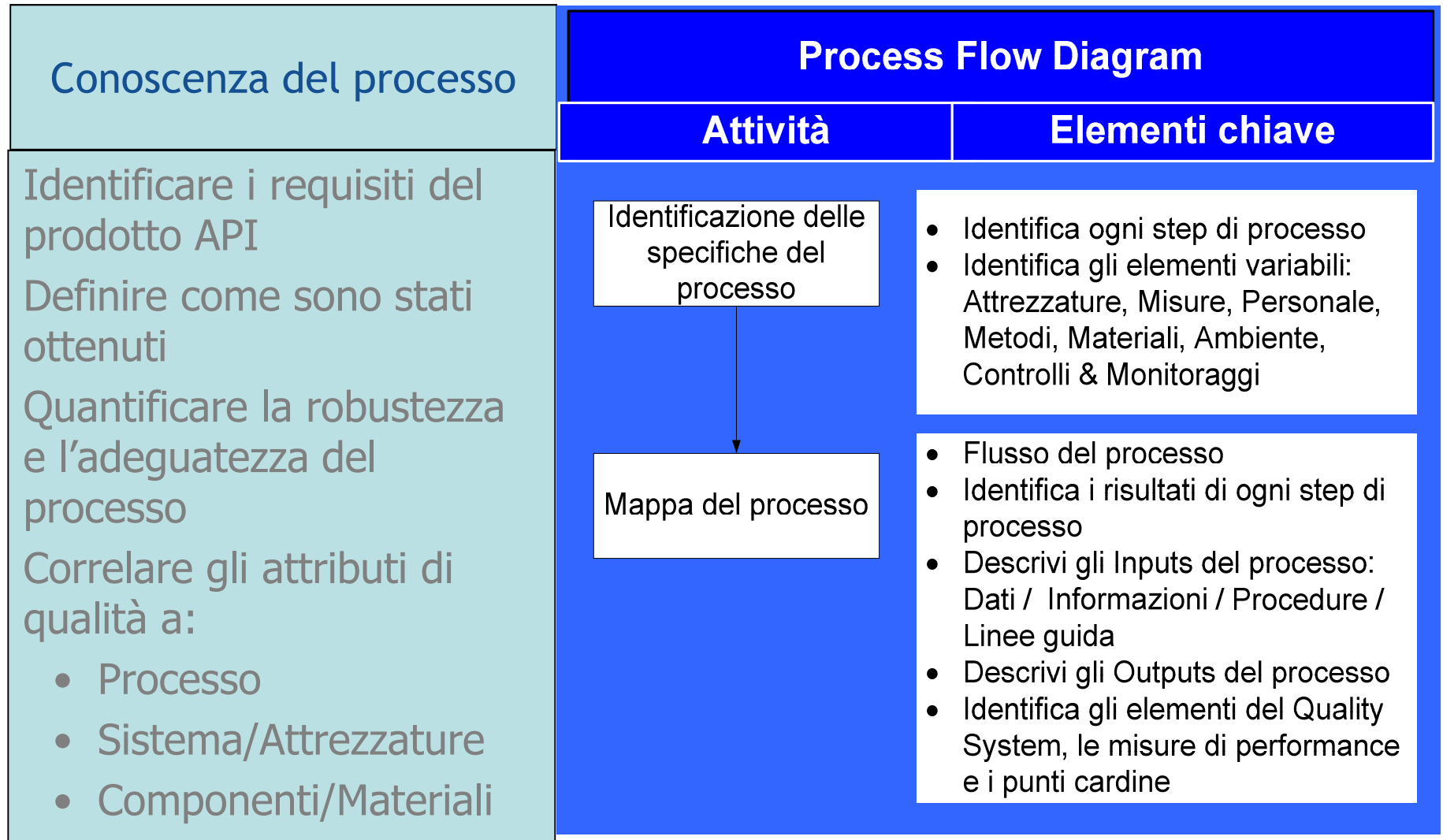
- scale up da R&D a scala industriale
- interno/esterno (o viceversa) su scala industriale

Le principali difficoltà nel trasferimento sono:

- Mancanza di un approccio metodologico
- Mancanza di comunicazione tra le persone
- Tempistiche non realistiche
- Mancanza di un adeguato know-how sul prodotto/processo



Know-how



Know-how

Identificazione Processo

Matrice degli elementi

Ogni step di processo è descritto da:

Tabella delle attrezzature

- **Attrezzatura**
- **Computer**
- **Interfacce del computer**
- **Strumenti**
- **Utilities**

Tabella degli elementi di misura

- **Procedure**
- **Tipo di metodo**
- **Personale**
- **Attrezzatura**
- **Elementi di verifica**
- **Specifiche**

Tabella dell'ambiente

- **Elementi**
- **Descrizione dei requisiti**

Tabella dei Metodi

- **Procedure**
- **Istruzioni di Processo**
- **Parametri del Processo**
- **Attributi del Processo**
- **Variabili del Processo**

Tabella dei materiali

- **Componenti**
- **Semilavorati/Intermedi**
- **Materiali di consumo**
- **Specifiche**
- **Attributi**

Tabella di Controlli e Monitoraggi

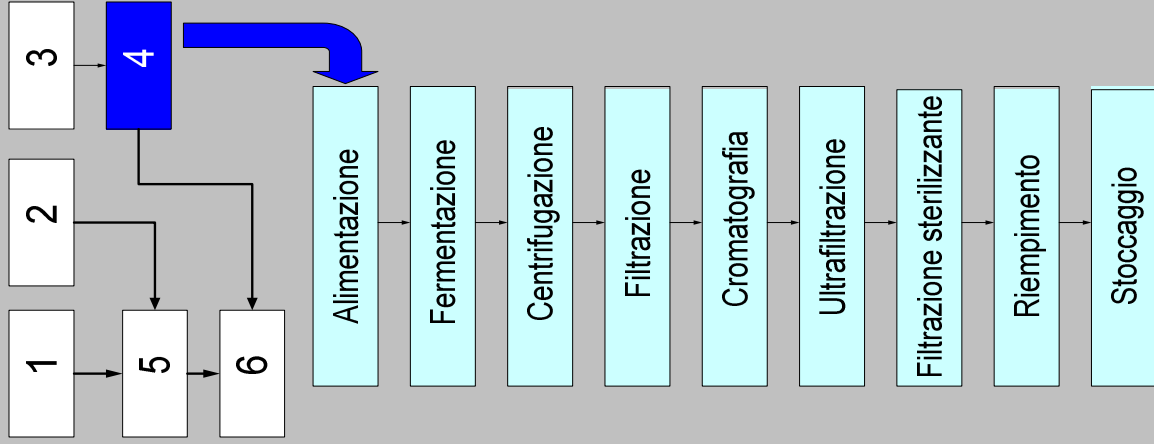
- **Collegamenti col Quality System**
- **Procedure**
- **Personale**
- **Metodo**
- **Requisiti**

Tabella del personale

- **Reparto**
- **Funzione**
- **Esperienza**

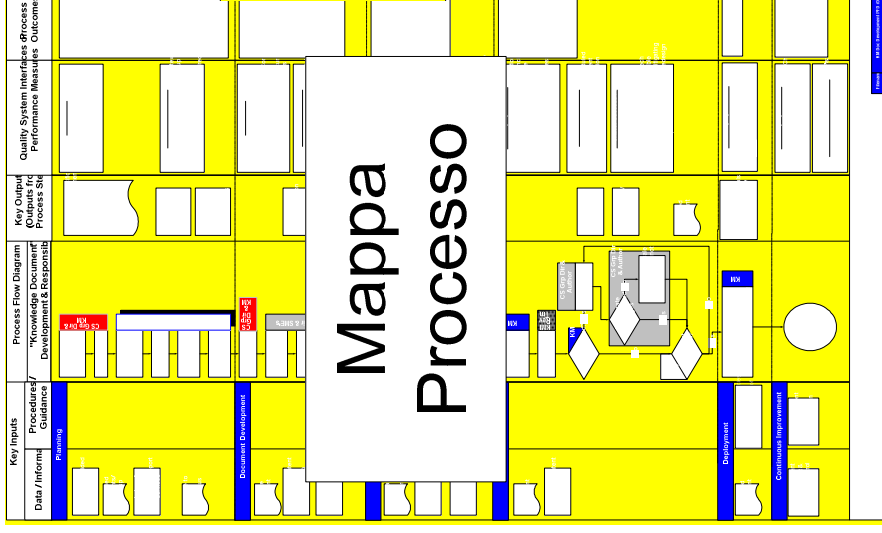


Workflow del Processo



Mappa del processo

- Process Workflow
- Flow diagram dei processi e delle attività
- Che cosa si ottiene dal processo
- Per ciascun livello/step Inputs chiave
 - Dati & Informazioni es. parametri
 - Procedure/linee guida che regolano il Processo
- Outputs chiave
- Risultati dei controlli in process
 - Prodotto finito conforme alle specifiche
- Interfacce col Quality System
- Punti di collegamento con Quality Program
- Indicatori di Performance
- Es. OOS, strumenti statistici etc...



Specifiche

Prodotto e Processo	Procedure	Ambiente
	Materiali	Misure
	Equipment / Sistemi	Personale



Key Inputs		Process Flow Diagram		Key Outputs (Outputs from Process Step)	Quality System Interfaces or Performance Measures	Process Outcomes
Data / Information	Procedures / Guidance	"Knowledge Document" Development & Responsibility				
Planning Field Field / Report Reports				Field Reports	_____ _____	
Document Development Document Document / Document				Document Document	_____ _____ _____	
Document Review Document Document / Document				Document Document Document	_____ _____ _____	
Review & Approval Document Document				Document Document Document	_____ _____ _____ _____	
Deployment Document				Document	_____ _____	
Continuous Improvement Document Document				Document Document	_____ _____	



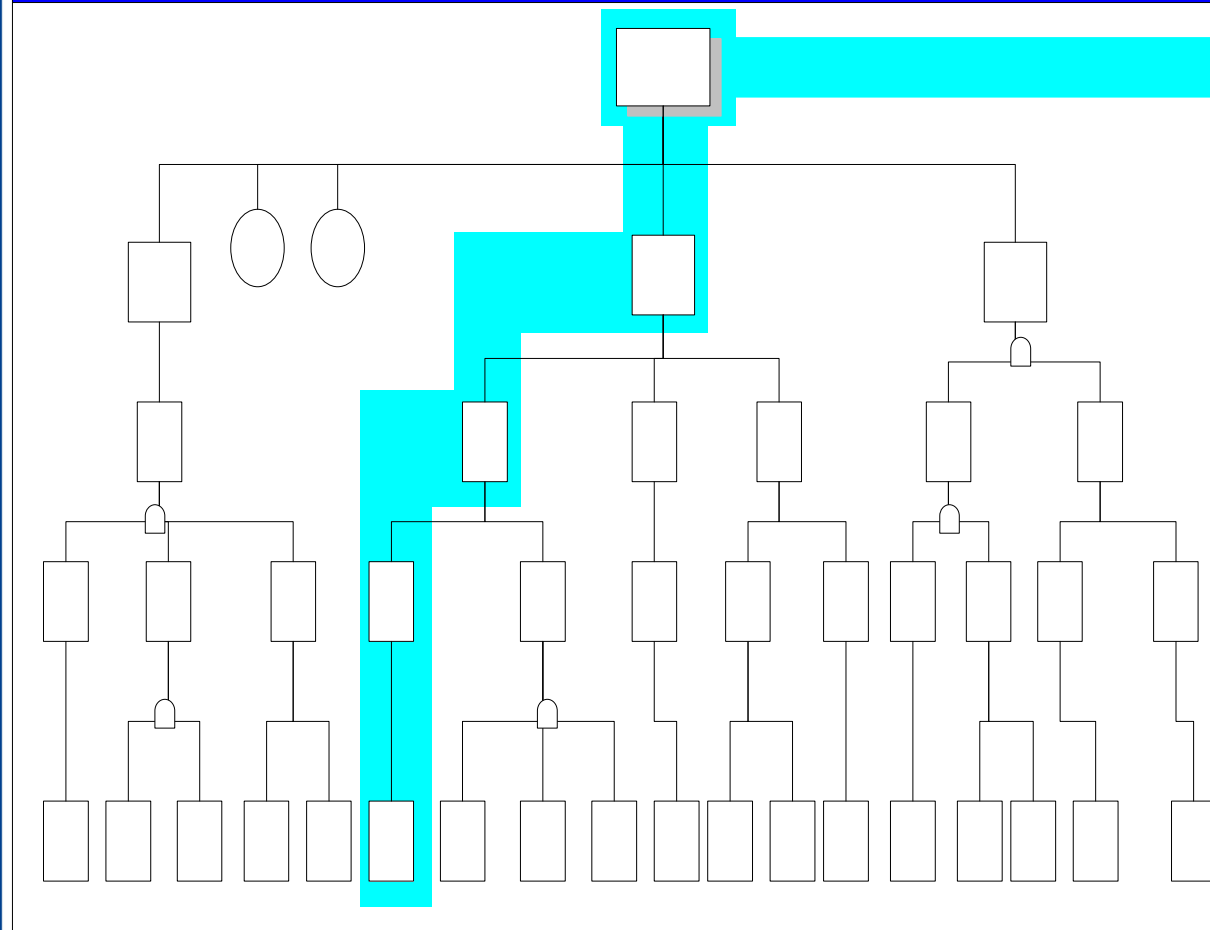
Analisi del processo

<i>Risk Assessment</i>	Process Flow Diagram	
	Attività	Elementi chiave
Definire i rischi per il prodotto	FTA	<ul style="list-style-type: none"> • Determinare i pericoli (guasti) • Generare l'Albero dei Guasti • Analizzare l'Albero dei Guasti • Documentazione FTA
Identificare i rischi di processo	HACCP	<ul style="list-style-type: none"> • Identificare i pericoli • Analizzare dei pericoli • Pianificare HACCP • Azioni Correttive & Preventive
Identificare le aree di rischio nel Quality System	FMEA	<ul style="list-style-type: none"> • Identificare i sistemi di qualità usati nei processi di produzione • Valutarne l'impatto per assicurare la produzione di un prodotto efficace • Prioritizzare le raccomandazioni • Valutare l'impatto del rischio su Business, Compliance, e Operatività
Identificare le strategie di riduzione del rischio		



Analisi del Processo Risk Assessment: FTA

Fault Tree Analysis di Processo



Esempio di Albero

**Aumento
impurezze**

Step A (sintesi)

**Riscaldamento
reattore**

**Errata regolazione
temperatura**

**Problema al
termoregolatore**



Analisi del Processo Risk Assessment: HACCP

"...This understanding can be gained by application of, for example, formal experimental designs, process analytical technology (PAT), and/or prior knowledge.

Appropriate use of quality risk management principles can be helpful in prioritizing the additional pharmaceutical development studies to collect such knowledge."

ICHQ8 Pharmaceutical Development

La fase di Scale up durante il Pharmaceutical Development ha come punto critico quello della identificazione dei parametri critici del processo.

L'assegnazione della giusta criticità permette di minimizzare i rischi nella fase di industrializzazione, mettendo in luce per ogni fase/equipment del processo, i parametri che dovranno essere oggetto di controlli più severi.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Analisi del Processo Risk Assessment: HACCP

"The manufacturing process development programme should identify the critical process parameters that should be monitored or controlled (e.g. granulation end point) to ensure that the product is of the desired quality..."

..An assessment of process robustness can be useful in risk assessment and risk reduction, to support future manufacturing and process optimization, especially in conjunction with the use of structured risk management tools."

ICHQ8 Pharmaceutical Development

La tecnica più idonea per analizzare criticamente un processo al fine di identificarne gli step critici è sicuramente **I'HACCP**.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Analisi del Processo
Risk Assessment: HACCP

Sviluppo della tecnica HACCP

Dettagli sull'analisi dei pericoli

PERICOLI: eventi che potrebbero influenzare negativamente la qualità del prodotto

In quali parti del sistema il pericolo può manifestarsi?

Quali sono le azioni preventive previste per contenere il pericolo?

Quali sono i punti del sistema in cui il pericolo può essere tenuto sotto controllo?



Individuazione dei CCP (Punto di controllo critico):
fase o operazione di processo in cui il produttore è in grado di agire per ridurre a livelli accettabili il rischio associato al pericolo considerato



Analisi del Processo
Risk Assessment: HACCP

L'OBIETTIVO

Individuare i parametri critici nel passaggio da scala pilota ad industriale



Quelli con impatto diretto sulla qualità del prodotto

Come si adatta l'analisi dei rischi al nostro obiettivo?

PERICOLO: fuori limite di ogni parametro di specifica

(evento che potrebbe influenzare negativamente la qualità del prodotto)

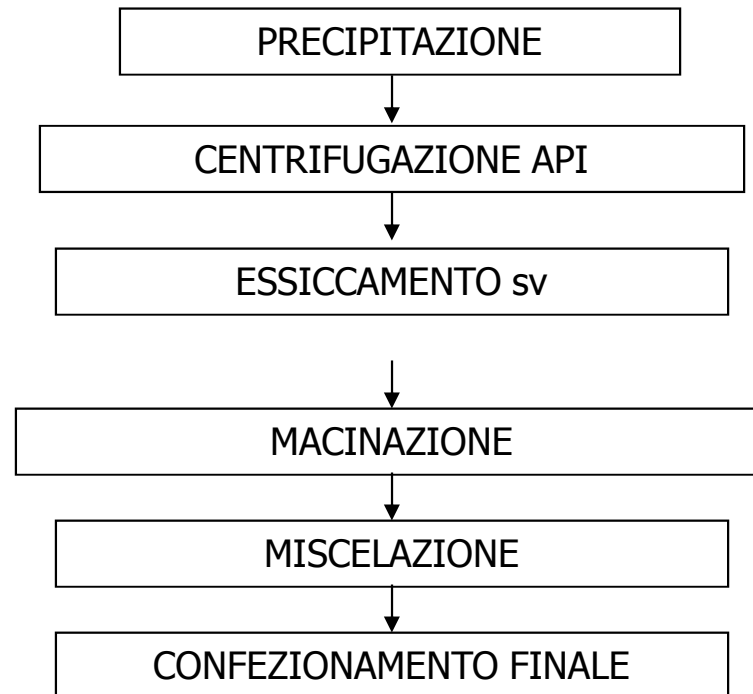
CCP (Punto di Controllo Critico) = Fase o operazione di processo in grado di riportare il parametro di specifica all'interno dei limiti fissati

(Fase o operazione di processo in cui il produttore è in grado di agire per eliminare o ridurre a livelli accettabili il rischio associato al pericolo considerato)



Analisi del Processo *Risk Assessment: HACCP*

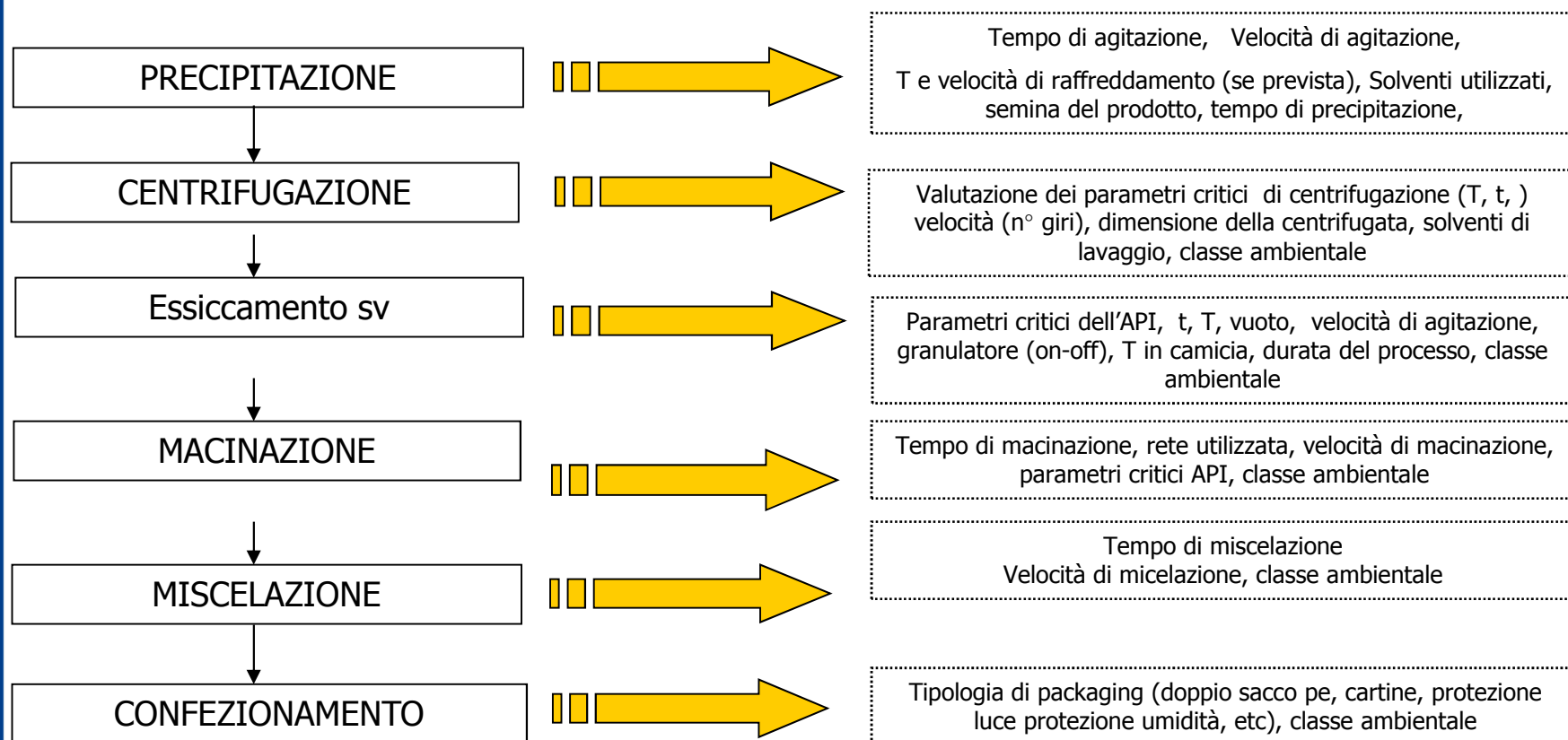
Identificazioni delle fasi di produzione: isolamento Api dalla precipitazione al confezionamento finale



Analisi del Processo

Risk Assessment: HACCP

Identificazioni dei parametri di produzione: isolamento Api dalla precipitazione al confezionamento finale



Analisi del Processo Risk Assessment: HACCP

La tabella di raccolta dati e risultati

Fase	Pericoli	Precauzioni	S	P	R	IPR	CCP	Limiti critici	Monitoraggio	Az. correttive	
<i>Analisi dei pericoli</i>			<i>Valutazione del rischio</i>				<i>Controllo del pericolo</i>				

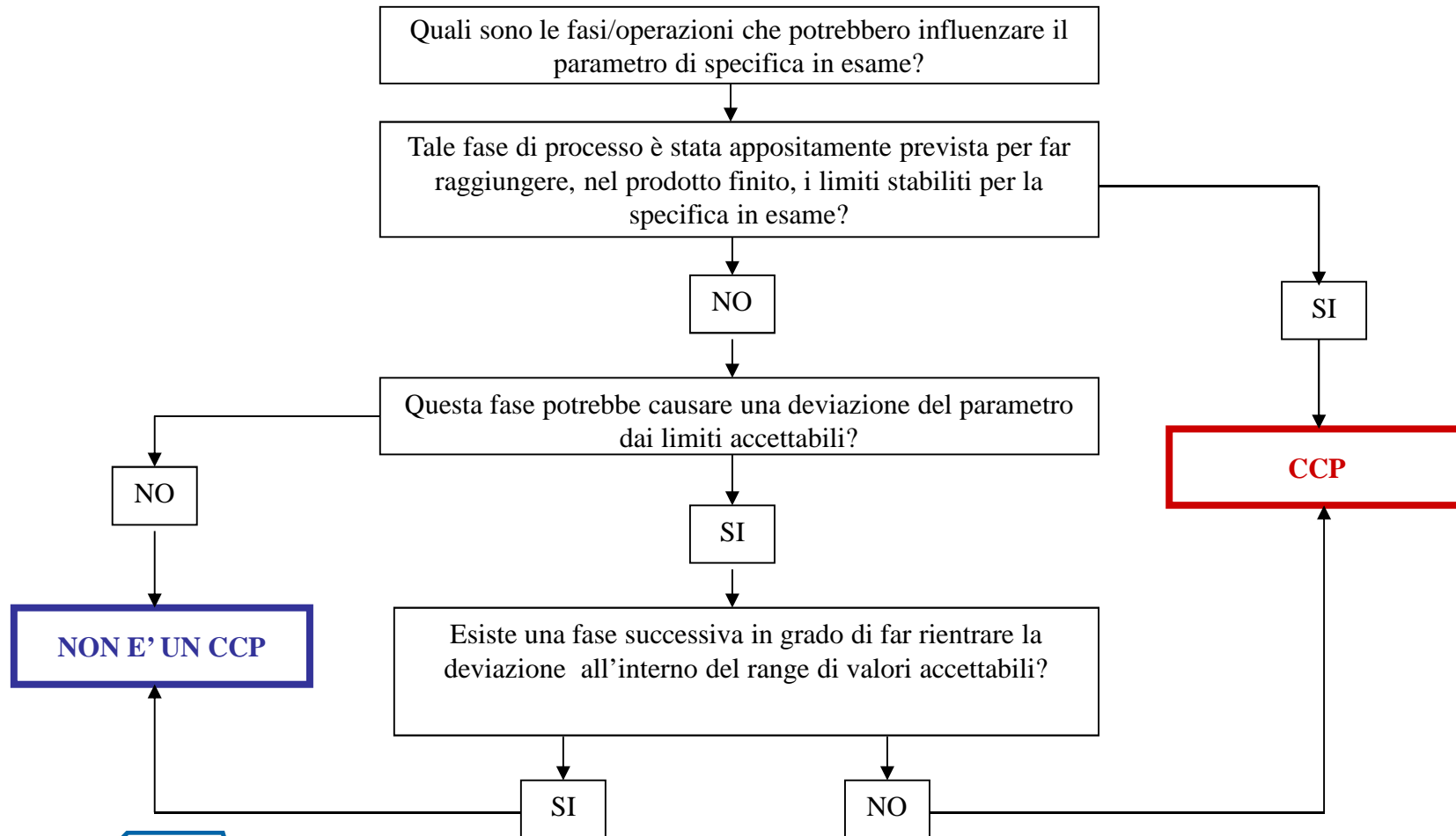


- ✓ Concentrazione dei controlli solo dove necessario (CCP)
- ✓ Piano delle attività per gestire prontamente un'emergenza



Analisi del Processo *Risk Assessment: HACCP*

L'albero delle decisioni



Analisi del Processo
Risk Assessment: HACCP
La valutazione del rischio

- ✓ Valutare **il rischio che ogni parametro di specifica**
possa non essere conforme ai limiti accettabili

A questo proposito può essere impiegata una scala con valutazione a matrice, se lo scopo è quello di ordinare per criticità le fasi di processo associate ad un singolo pericolo

oppure

può essere impiegata una scala con valutazione quantitativa, se lo scopo è quello di ordinare per criticità le fasi di processo per tutti i pericoli ad esse associati



Analisi del Processo Risk Assessment: HACCP

Valutazione a matrice

Probabilità

S
e
v
e
r
i
t
à

	Bassa	Media	Alta
Alta			
Media			
Bassa			

Livello 1

Livello 2

Livello 3

Rilevabilità

Livelli

	Bassa	Media	Alta
Liv. 1			
Liv. 2			
Liv. 3			

Rischio **alto**

Rischio **medio**

Rischio **basso**



Analisi del Processo Risk Assessment: HACCP

Pericoli (parametri)	Fasi critiche (CCP)	Parametri critici (parametri di controllo)	S	P	R	IPR
POLIMORFO SBAGLIATO	PRECIPITAZIONE	Tempo di agitazione, Velocità di agitazione, T e velocità di raffreddamento (se prevista), Solventi utilizzati, semina del prodotto, tempo di precipitazione, forma del reattore di precipitazione, tipologia dell'agitatore	H	M	L	H
	CENTRIFUGAZIONE	non è un CCP				
	ESSICCAMENTO	Parametri critici dell'API, t, T, vuoto, velocità di agitazione, granulatore (on-off), T in camicia, durata del processo		B	H	L
	MACINAZIONE	Tempo di macinazione, rete utilizzata, velocità di macinazione, parametri critici API		M	H	M
	MISCELAZIONE	non è un CCP				
	CONFEZIONAMENTO	non è un CCP				

La scala di IPR ottenuta utilizzando la valutazione a matrice, mi permette di: identificare per ogni parametro di rilascio quali sono le fasi del processo che lo influenzano. Questo facilita la risoluzione di eventuali *trouble shooting* di produzione.



Analisi del Processo
Risk Assessment: HACCP
Valutazione quantitativa

SEVERITÀ		PROBABILITÀ		RILEVABILITÀ	
Gravità dell'effetto del pericolo sul sistema/prodotto		Frequenza con cui il pericolo si manifesta		Capacità di accorgersi della manifestazione del pericolo	
Pazient e	10-9-8 (5-4)	Molto alta	10-9 (5)	Molto bassa	10-9 (5)
Attività	7-6-5 (3)	Alta	8-7 (4)	Bassa	8-7 (4)
Azienda	4-3-2-1 (2-1)	Moderata	6-5 (3)	Moderata	6-5 (3)
		Bassa	4-3 (2)	Alta	4-3 (2)
		Molto bassa	2-1 (1)	Molto alta	2-1 (1)



Analisi del Processo Risk Assessment: HACCP

Pericoli (OOS)	Fasi critiche (CCP)	Parametri critici (parametri di controllo)	S	P	R	IPR
Polimorfo errato	Precipitazione	Tempo di agitazione, Velocità di agitazione, T e velocità di raffreddamento (se prevista), Solventi utilizzati, semina del prodotto, tempo di precipitazione, forma del reattore di precipitazione, tipologia dell'agitatore	5	5	4	100
	Essiccamento	Parametri critici dell'API, t, T, vuoto, velocità di agitazione, granulatore (on-off), T in camicia, durata del processo		3	1	15
	Macinazione	Tempo di macinazione, rete utilizzata, velocità di macinazione, parametri critici API		3	4	60



Analisi del Processo *Risk Assessment: FMEA*

Per un trasferimento tecnologico "*site to site*" il punto nodale non è tanto l'identificazione dei parametri critici del processo, poiché si parla di un processo già convalidato, ma piuttosto l'identificazione delle precauzioni prese e delle raccomandazioni da seguire per garantire che il passaggio sulle nuove attrezzature non alteri la qualità del processo produttivo.

La tecnica più idonea per identificare le precauzioni e implementare le raccomandazioni è sicuramente la **FMEA**.

"FMEA provides for an evaluation of potential failure modes for processes and the likely effect on outcomes and/or product performance. Once failure modes are established, risk reduction can be used to eliminate, reduce or control the potential failure..."

FMEA can be used to prioritize risks and monitor the effectiveness of risk control activities."

ICHQ9 Quality Risk Management (nov. 2005)



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA
Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Analisi del Processo
Risk Assessment: FMEA

PERICOLI: malfunzionamenti del sistema

Si può manifestare il pericolo in questa parte del sistema?

In che modo? Quali sono le cause? Qual è l'effetto sul sistema?

Quali azioni preventive potrebbero ridurre l'effetto o eliminare il pericolo?

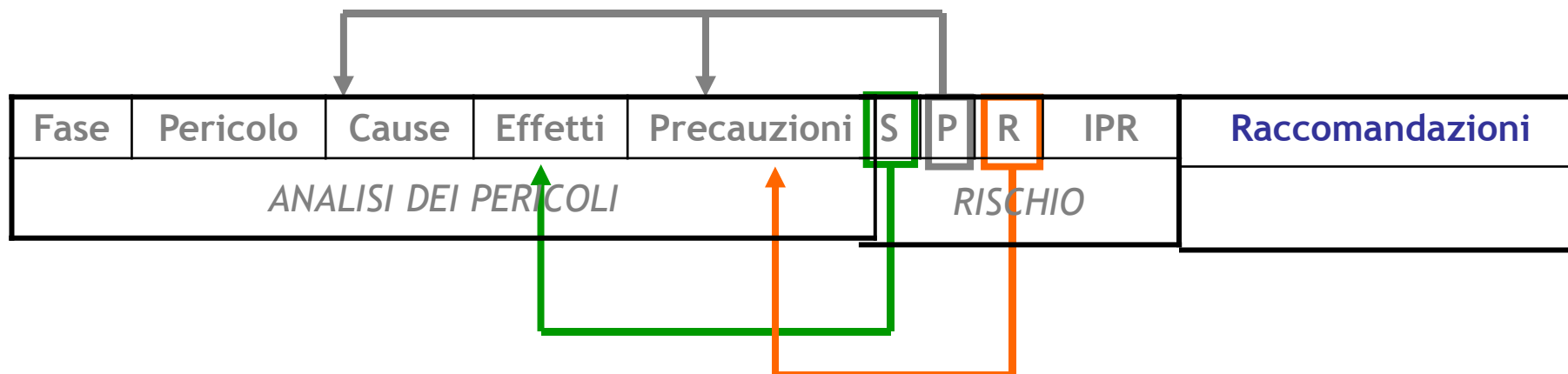
Tali azioni sono già previste all'interno della gestione del sistema?
(SI="Precauzioni" NO="Raccomandazioni")



Analisi del Processo *Risk Assessment: FMEA*

Impostazioni della tabella di raccolta dati

FMEA



Analisi del Processo
Risk Assessment: FMEA
Impostazione del lavoro/Raccolta informazioni

Gli aspetti critici e nel contempo caratteristici sono legati a tre diversi fattori:

Caratteristiche chimico fisiche : L'API presenta più forme polimorfiche e solo una è attiva e stabile. Questo fa sì che l'aspetto più critico del processo produttivo, sia da ricercare nella fase di precipitazione del principio attivo ed in quella di macinazione.

Aspetto farmacologico: L'API deve essere prodotto nella forma polimorfica giusta, l'unica attiva e stabile per la forma farmaceutica che si vuole ottenere.

Aspetto regolatorio: L'API in esame deve essere conforme alle specifiche autorizzate nel CTD e pertanto deve:

- corrispondere alle specifiche chimiche autorizzate
- corrispondere alle specifiche fisiche autorizzate (Polimorfismo)
- corrispondere alle specifiche microbiologiche autorizzate (bioburden)



Analisi del Processo

Risk Assessment: FMEA

Impostazione del lavoro/Raccolta informazioni

Raccolta delle informazioni sul processo in esame

- Locali classificati
- Processo gestito tramite un sistema di controllo centralizzato
- Impianto dedicato
- Lavorazione su 24 h divise in quattro turni
- Impianto di produzione acqua di processo dedicato
- Fornitori convalidati

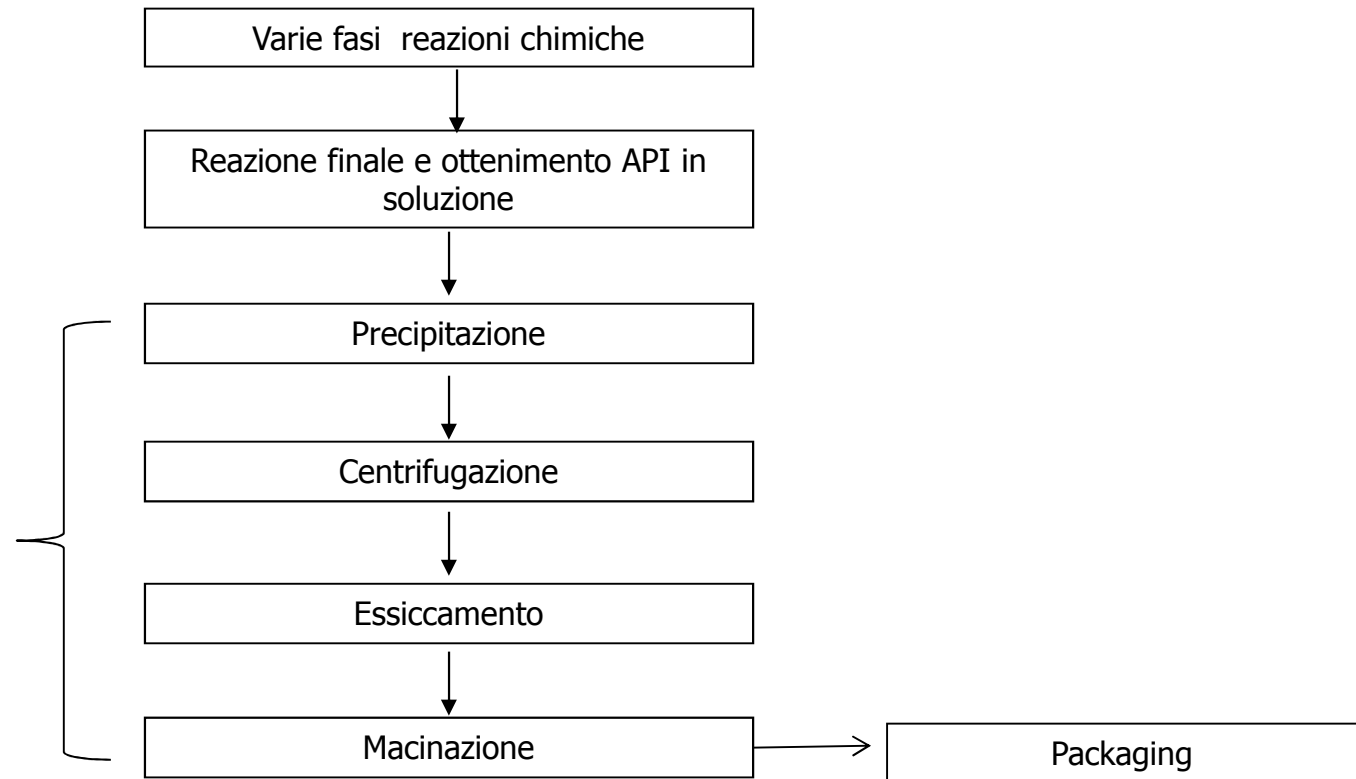


Analisi del Processo *Risk Assessment: FMEA*

Impostazione del lavoro/Raccolta delle informazioni

Costruzione del diagramma a blocchi

***Processo
analizzato***



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA
Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Analisi del Processo *Risk Assessment: FMEA*

Analisi dei pericoli

Per un processo di produzione di un API per la produzione di sospensioni sterili, i pericoli possono essere divisi in tre gruppi:

- Impatto del pericolo sulla specifico Polimorfo ottenuto, essendo quello indicato l'unico attivo e stabile in sospensione
- Impatto del pericolo sulle specifiche chimiche di rilascio del prodotto, con particolare attenzione a quelle specifiche caratteristiche della forma farmaceutica in esame, quali ad esempio: titolo (è una sospensione, quindi l'omogeneità è critica), granulometria (a seconda della sua distribuzione granulometrica, si può avere una differenza nel profilo di assorbimento).
- Impatto del pericolo sulla specifiche microbiologiche del prodotto (il processo di produzione del PF è convalidato a partire da un API con carica batterica controllata)



Analisi del Processo *Risk Assessment: FMEA*

Elencare soltanto le cause di malfunzionamento dovute alla mancata soddisfazione delle specifiche di rilascio.

Determinare l'effetto del malfunzionamento ovvero il danno arrecato al paziente dal pericolo in esame, supponendo che non esista alcuna azione preventiva in grado di minimizzare il danno e che quindi il pericolo si manifesti nel prodotto finito durante l'utilizzo da parte del consumatore

Per ogni situazione di pericolo elencare le **azioni preventive**

PRECAUZIONI = azioni preventive già previste

RACCOMANDAZIONI = ulteriori azioni preventive da introdurre perché la causa di pericolo sia sotto controllo



Analisi del Processo Risk Assessment: FMEA **Valutazione del rischio**

Considerare soltanto le **precauzioni**

Valutare il rischio assegnando, ad ogni situazione di pericolo, un valore di severità, probabilità e rilevabilità secondo le seguenti scale numeriche:

SEVERITÀ	
Gravi danni persistenti alla salute del paziente (tossicità, infezioni gravi, ustioni, allergie)	5
Danni risolvibili (Infezioni lievi, irritazioni cutanee)	4
Lievi disturbi (irritazioni locali passeggero)	3
Nessuna	2
	1

PROBABILITÀ	
Molto alta	5
Alta	4
Moderata	3
Bassa	2
Molto bassa	1

RILEVABILITÀ	
Molto bassa	5
Bassa	4
Moderata	3
Alta	2
Molto alta	1

Calcolare l'Indice di Priorità di rischio (IPR) corrispondente:

$$\text{IPR} = (\text{Severità}) \times (\text{Probabilità}) \times (\text{Rilevabilità})$$



Analisi del Processo Risk Assessment: FMEA

Raccolta dati: fase Precipitazione (pericoli: Polimorfo errato)

Modalità di guasto	Malfunzionamento	Effetti	Cause	Precauzioni	S	P	R	IPR
Polimorfo errato	Parametri di precipitazione errati (T, t) durante la produzione	Prodotto somministrato al paziente non idoneo effetto placebo e prodotto instabile	Errore operatore	Registrazione T, t, su batch record	5	3	1	15
			SOP inadeguata	Registrazione T, t, su batch record				
			Malfunzionamento equipment	T, t, batch record IR sul cristallo				
	Solvente di cristallizzazione utilizzato errato		Errore operatore	Contaltri, registrazione su batch record, check secondo operatore		2	1	10
			SOP inadeguata	La procedura del carico solvente è non ben descritta		3	3	45
	velocità di raffreddamento eccessiva		SOP inadeguata	nessuna		5	5	125
			Errore operatore	nessuna		5	5	125
	Semina del prodotto con polimorfo errato		Polimorfo sbagliato nel sachetto	nessuna		5	3	75
			Errore operatore	nessuna		5	3	45
	Reattore utilizzato errato		Forma del reattore	Controllo della Doc di transfer del sito precedente		2	1	15
Documentazione ricevuta non completa		Controllo della Doc di transfer del sito precedente	1	1	5			



Analisi del Processo Risk Assessment: FMEA

Raccolta dati: fase Precipitazione (pericoli: Polimorfo errato)

Modalità di guasto	Malfunzionamento	Cause	Precauzioni	IPR	Raccomandazioni
Polimorfo errato	Parametri di precipitazione errati (T, t) durante la produzione	Errore operatore	Registrazione T, t, su batch record	15	-
		SOP inadeguata	Registrazione T, t, su batch record		
		Malfunzionamento equipment	T, t, batch record IR sul cristallo	10	
	Solvente di cristallizzazione utilizzato errato	Errore operatore	Contalitri, registrazione su batch record, check secondo operatore	10	-
		SOP inadeguata	La procedura del carico solvente è non ben descritta	45	Identificare le valvole dei serbatoi stoccaggio solventi e inserire un doppio check per operazione di carico. Registrare su BR
	velocità di raffreddamento eccessiva	SOP inadeguata	nessuna	125	Inserire nel BR i parametri di raffreddamento (T e T in camicia) e registrare dati su BR. Training operatore
		Errore operatore	nessuna	125	
	Semina del prodotto con polimorfo errato	Polimorfo sbagliato nel sacchetto	nessuna	75	Etichettare il sacchetto contenente il polimorfo corretto e registrare su BR
		Errore operatore	nessuna	45	Etichettare il sacchetto contenente il polimorfo corretto e registrare su BR. Training
	Reattore utilizzato errato	Forma del reattore	Controllo della Doc di transfer del sito precedente	15	
Documentazione TT non completa		Controllo della Doc di transfer del sito precedente	5		



Analisi del Processo

Risk Assessment: FMEA

Raccolta dati: fase Centrifugazione (pericoli: Titolo OOS)

Modalità di guasto	Malfunzionamento	Effetti	Cause	Precauzioni	S	P	R	IPR
Titolo OOS	Parametri di centrifugazione errati (T, t e numero di giri) durante la produzione	Prodotto somministrato al paziente non idoneo , ricco di impurezze OOS	Errore operatore	Registrazione T, t, giri su batch record	5	3	1	15
			SOP inadeguata	Registrazione T, t, giri su batch record				
			Malfunzionamento equipment	T, t, giri batch record Analisi titolo sul cristallo centrifugato				
	Solvente di lavaggio utilizzato errato		Errore operatore	Contaltri, registrazione su batch record, check secondo operatore		2	1	10
			SOP inadeguata	La procedura del carico solvente è non ben descritta		3	3	45
	Numero di lavaggi errati		BR inadeguato (n° lavaggi da BR insufficienti)	nessuna		5	5	125
			Errore operatore	nessuna		5	5	125



Analisi del Processo Risk Assessment: FMEA

Raccolta dati: fase Centrifugazione (pericoli: Titolo OOS)

Modalità di guasto	Malfunzionamento	Cause	Precauzioni	IPR	Raccomandazioni
Titolo OOS	Parametri di centrifugazione errati (T, t e numero di giri) durante la produzione	Errore operatore	Registrazione T, t, giri su batch record	15	-
		SOP inadeguata	Registrazione T, t, giri su batch record		
		Malfunzionamento equipment	T, t, giri batch record Analisi titolo sul cristallo centrifugato	10	-
	Solvente di lavaggio utilizzato errato	Errore operatore	Contalitri, registrazione su batch record, check secondo operatore	10	-
		SOP inadeguata	La procedura del carico solvente è non ben descritta	45	Identificare le valvole dei serbatoi stoccaggio solventi e inserire un doppio check per operazione di carico. Registrare su BR
	Numero di lavaggi inadeguati	BR inadeguato (n° lavaggi da BR insufficienti)	nessuna	125	Determinare il numero di lavaggi corretti da eseguire anche a seguito di un'analisi della doc del produttore precedente/attrezzature a disposizione e Inserire nel BR tale valore. Training operatore
		Errore operatore	nessuna	125	Inserire nel Br la registrazione del numero di lavaggi da effettuare. Training operatore



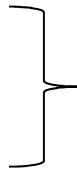
Analisi del Processo
Risk Assessment: FMEA
Valutazione dei risultati

In realtà il pericolo Titolo deve essere valutato non solo nello step di centrifugazione, bensì lungo tutto il processo



Fasi da esaminare:

- Centrifugazione
- Essiccamento
- Macinazione



***Influenza sul
pericolo
"Titolo OOS"***



Analisi del Processo *Risk Assessment: FMEA*

Raccolta dati: fase *Macinazione (pericoli: Granulometria OOS)*

Modalità di guasto	Malfunzionamento	Effetti	Cause	Precauzioni	S	P	R	IPR
Granulometria	Parametri di macinazione errati (velocità, settaggio macchina) durante la produzione	Prodotto somministrato al paziente non idoneo, assorbimento differente, rischi per la salute del paziente	SOP inadeguata: definizione parametri critici non corretti	Registrazione parametri processo su BR (v) su batch record	5	4	3	60
			Errore operatore	trainig		2	1	10
			Malfunzionamento equipment	Adeguate programma manutenzione registrato e documentato		2	1	10
			Equipment selezionato non corretto	Analisi documentazione produttore		4	2	40
	Rete errata		Errore operatore	Registrazione numero rete su BR. Training doc		1	1	5
			SOP inadeguata	Indicazione su BR della rete da utilizzare. Rete etichettate e ben identifica		2	1	10
			Rete rotta	Controllo documentato su BR prima di montare la rete su equipment. Manutenzione preventiva		2	1	10



Analisi del Processo *Risk Assessment: FMEA*

Raccolta dati: fase Macinazione (pericoli: Granulometria OOS)

Modalità di guasto	Malfunzionamento	Cause	Precauzioni	IPR	Raccomandazioni
Granulometria	Parametri di macinazione errati (velocità, settaggio macchina) durante la produzione	SOP inadeguata: definizione parametri critici non corretti	Registrazione parametri processo su BR (v) su batch record	60	Effettuare prove preliminari prima di andare in produzione (lotti di preindustrializzazione)
		Errore operatore	trainig	10	-
		Malfunzionamento o equipment	Adeguate programma manutenzione registrate e documentate	10	-
		Equipment selezionato non corretto	Analisi documentazione produttore	40	Effettuare prove preliminari prima di andare in produzione (lotti di preindustrializzazione)
	Rete errata	Errore operatore	Registrazione numero rete su BR. Training doc	5	-
		SOP inadeguata	Indicazione su BR della rete da utilizzare. Rete etichettate e ben identifica	10	
		Rete rotta	Controllo documentato su BR prima di montare la rete su equipment . Manutenzione preventiva	10	



Analisi del Processo *Risk Assessment: FMEA*

Raccolta dati: fase **Macinazione** (pericoli: **Granulometria OOS**)

Modalità di guasto	Malfunzionamento	Effetti	Cause	Precauzioni	S	P	R	IPR
Bioburden	Malfunzionamento HVAC nei reparti di finissaggio (essiccamento, macinazione, packaging)	Prodotto somministrato al paziente non idoneo, rischi per la salute del paziente	Sovrapressione impianto	Monitoraggio delta P; convalida impianto, manutenzione preventiva	5	2	1	10
			Rottura filtri	Monitoraggio delta P; convalida impianto, manutenzione preventiva		2	1	10
	Cleaning inadeguata		Errore operatore	Procedura adeguata. Training doc		1	1	5
			SOP inadeguata	Cleaning validation effettuata; controllo swab mensile;		2	1	10
			Rotture accidentali equipment	Vent filters utilizzati non testati		Sistema chiuso Non esiste procedura di gestione filtri	2	5



Analisi del Processo
Risk Assessment: FMEA
Valutazione dei risultati

- Ordinando i dati per IPR decrescente ⇒ SCALA DI CRITICITÀ
- Fissando una soglia di accettabilità ⇒ Situazioni accettabili / Situazioni inaccettabili (raccomandazioni)
- Raggruppando le raccomandazioni e le precauzioni per argomento ⇒ Definire gli URS delle macchine/sistemi coinvolti nelle fasi critiche
- Calcolando nuovamente l'IPR una volta implementate le raccomandazioni ⇒ Verifica dello stato di controllo di tutte le situazioni di pericolo



Analisi del Processo *Risk Assessment: FMEA*

4° STEP: Valutazione dei risultati

Precauzioni	Raccomandazioni	Impatto su attrezzatura/sistema
Analisi della documentazione di Technology transfer nelle varie fasi di processo	Effettuare prove preliminari per il corretto settaggio dei parametri critici	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Varie attrezzature

Quest'ultimo aspetto non è assolutamente da sottovalutare e la lista degli *equipment* e dei sistemi critici con i relativi strumenti critici dovrà essere parte integrante del protocollo di Transfer, in quanto la soddisfazione di questi requisiti è condizione necessaria per il successo del trasferimento del processo.



Processo ed Impianti

Spesso le attività di trasferimento degli impianti sono progressive e non simultanee e può quindi succedere che il processo debba subire diverse convalide successive in relazione ai diversi steps di adeguamento previsti.

LIVELLO 1

***Rischio
basso***

Stesse fasi del processo produttivo, stesso batch size e medesimi impianti. I parametri operativi rimangono gli stessi

LIVELLO 2

***Rischio
medio***

Stesse fasi del processo produttivo, stesso batch size ma impianti diversi. I parametri operativi degli impianti devono essere adeguati.

LIVELLO 3

***Rischio
alto***

Fasi diverse del processo produttivo e/o diverso batch size.



Processo ed Impianti

Nel caso in cui si debba pianificare per ciascun prodotto un adeguamento graduale dei processi può essere utile far riferimento a Guidelines dell'FDA come le "SUPAC" (Scale-Up and Post Approval Changes)

In particolare, per valutare l'impatto del cambio di un impianto nei piani di convalida le SUPAC* suggeriscono la suddivisione per classi (differenti principi di funzionamento) e sottoclassi (differenti caratteristiche costruttive).

* Cap. III SUPAC IR/MR; Manufacturing Equipment Add. CMC9-Rev.1



Processo ed Impianti

LIVELLO 1

***Rischio
basso***

**Introduzione preliminare di tecnologia analoga a quella precedente (stessa classe e sottoclasse).
Convalida degli stessi parametri già convalidati dal sito fornitore (ad esempio, tre lotti standard).**

LIVELLO 2

***Rischio
medio***

**In caso di impianti della stessa classe, ma con diversa sottoclasse, si rende necessaria la realizzazione di prove di convalida estese per esempio ad un lotto semi-industriale a tre lotti standard.
Il protocollo di convalida deve prevedere uno studio di tutte le fasi del processo.**

LIVELLO 3

***Rischio
alto***

Il caso di modifiche delle fasi del processo (ottimizzazione), oppure di utilizzo di impianti appartenenti a classi differenti, comportano una riconvalida che è analoga alla industrializzazione di un nuovo prodotto:

- **Scale-up industriale, ottimizzazione**
- **Piano di convalida esteso ed approfondito**



Process Optimization

Definire le aree di analisi

Pianificare le Azioni Correttive

Attuare strategie di ottimizzazione

Implementare Tecnologia e Soluzioni

Process Flow Diagram

Attività

Risk assessment

Disegni sperimentali

Ottimizzazione del processo

Ottimizzazione del sistema qualità

Applicazione della tecnologia



Cambiamento introdotto	Failure mode (Parametro operativo)	Cause	Effetti (fuori specifica)	PRECAUZIONI	S	P	R	IP R	Raccomandazioni
Reattore di precipitazione (differente forma e sistema di agitazione)	T camicia								
	Velocità pala di fondo								
	Velocità frantumatore								
	Tempo/T								
Essiccamento (sistema di riscaldamento)	Velocità pala di fondo								
	Frantumatore								
	T max camicia								
	Energia max fornita								
	Pressione residua								
	T finale prodotto								
	Tempo								
Macinazione (martelli anziché coltelli)	reti								
	Velocità								
	Tempo								

Eventuale implementazione dei controlli impiantistici, analitici, documentali e programmazione delle prove di ottimizzazione



VERIFICA DELLO STATO DI CONTROLLO E DELLA CAPACITÀ DEL PROCESSO PRODUTTIVO

During the initial scale-up batches, all processing parameters and finished product specifications should be challenged. Once a final manufacturing process has been established, key process data and product specifications should be tracked closely to establish normal process variability.

With more manufacturing history and data over time, the capability of the process to meet the established specifications can be measured via Statistical Process Control (SPC) techniques. A robust process is one that is routinely capable of meeting the finished product criteria and remains 'in control' (i.e., with process variations due to normal variation only - no special causes of variation). If the process is not robust or capable (i.e., 'out of control'), SPC tools provide a valuable way to further study and improve the process. These data are also very valuable when transferring technology from one manufacturing site to another.

ISPE Good Practice guide: "Technology transfer"

I parametri critici ottenuti dallo studio del processo (mediante Risk Analysis o altre tecniche), verranno utilizzati per la duplice verifica dello stato di controllo e della capacità di processo prima e dopo il trasferimento.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

VALUTAZIONE CRITICA DEL PROCESSO TRASFERITO

Una volta fissati i parametri critici e valutati "capability" e stato di controllo del processo da trasferire, questi valori saranno i nostri parametri di riferimento nel protocollo di transfer.

Eseguiti i lotti richiesti dal protocollo,
i dati raccolti verranno utilizzati per:

- verifica dello stato di capacità del processo dopo trasferimento;
- costruzione delle carte di controllo dopo trasferimento.



grazie per l'attenzione



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica