

Concetti generali
sulla qualifica dei
sistemi
farmaceutici

www.epcmilano.com

Via Emanuele Filiberto,4

20149 MILANO - MI - Italy

Phone: + 39 02 395630854

Email: info@epcmilano.com



Engineering Projects Consulting

CORSO DI FORMAZIONE PER IL PERSONALE

Autore: SAVINO CARLONE

Documento n°: EPC-FOR-2201

Revisione: 01

Data: 21.Feb.2021

Scopo

Lo scopo della presente presentazione è quello di fornire una spiegazione generale su cosa sono la qualifica e la validazione, sul perché si devono fare e quali tipologie sono applicabili.



Il presente corso non vuole assolutamente essere esaustivo, ma vuole limitarsi a fornire le informazioni di massima per permettere ai tecnici di destreggiarsi tra gli acronimi e capire lo scopo (a grandi linee) delle differenti qualifiche e validazioni che sono tipiche del mondo farmaceutico.

Qualifica – Validazione - Convalida

Nell'industria farmaceutica la **validazione** o **convalida** o validation sono sinonimi.

Per convalida si intende **l'evidenza documentale** che lo specifico processo sia in grado di dar luogo **in modo riproducibile** (e quindi con elevato grado di sicurezza) ad un **prodotto conforme alle specifiche** e alle caratteristiche di qualità stabilite.

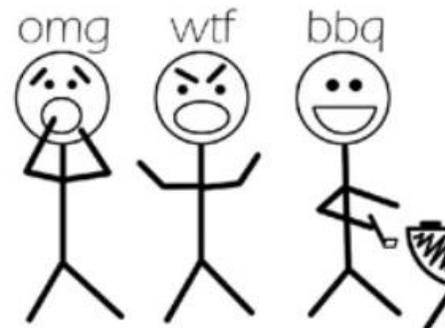
La qualifica è **l'evidenza documentale**, che tutti i locali, sistemi e le apparecchiature siano **adeguatamente installati** e che **funzionino correttamente fornendo i risultati attesi** (spesso è una fase di un processo di convalida).

DIFFERENZA

Nel mondo pharma vi è un concetto chiaro che stabilisce la differenza:

“Si Qualifica un sistema e/o strumenti e si Convalida un processo”.

Il sistema/gli strumenti devono essere qualificati per operare in un processo convalidato.



Acronimi:

User Requirements Specification (URS). Le specifiche per apparecchiature, impianti, utilità o sistemi devono essere definite in un URS e / o in una specifica funzionale. Gli elementi essenziali della qualità devono essere integrati in questa fase e tutti i rischi di GMP sono mitigati a un livello accettabile. L'URS dovrebbe essere un punto di riferimento per tutto il ciclo di vita della validazione.

Design Qualification (DQ): in questo documento deve essere dimostrata e documentata la conformità del progetto con le richieste GMP presenti nella URS.

Installation Qualification (IQ). Il IQ deve essere eseguito su apparecchiature, strutture, utilità o sistemi. Lo scopo dell'IQ è quello di verificare che l'installazione sia conforme alla documentazione fornita.

Operational Qualification (OQ). Normalmente l'OQ segue il IQ, ma a seconda della complessità dell'apparecchiatura/sistema, può essere eseguito come qualifica di installazione / funzionamento (IOQ) combinata. Indipendentemente dal fatto che sia integrata con IQ o meno, deve include test per confermare i limiti operativi superiori e inferiori e / o le condizioni «peggiori» di lavoro del sistema in verifica.

Performance Qualification (PQ): PQ dovrebbe normalmente seguire il completamento positivo di IQ e OQ. Tuttavia, in alcuni casi può essere appropriato eseguirlo insieme a OQ o alla convalida del processo. Comprende test, utilizzando materiali di produzione, sostituti qualificati o prodotti simulati dimostrati avere un comportamento equivalente in condizioni operative normali con le dimensioni di lotto peggiori. La frequenza di campionamento utilizzata per confermare il controllo del processo dovrebbe essere giustificata.

ACRONIMI (segue):

PROCESS VALIDATION (PV). Validazione del processo produttivo.

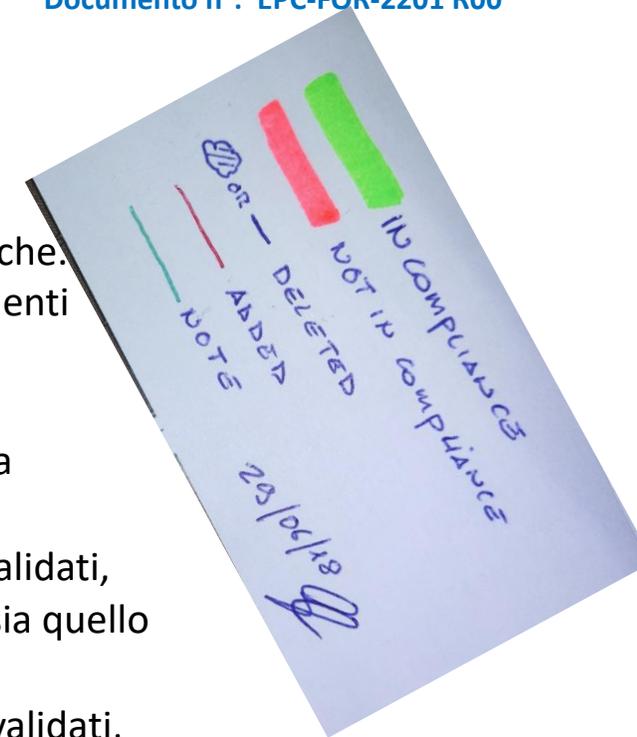
I requisiti e i principi di "PV" sono applicabili alla fabbricazione di tutte le forme di dosaggio farmaceutiche. Coprono la convalida iniziale di nuovi processi, la successiva convalida di processi modificati, i trasferimenti del sito e la verifica dei processi in corso.

VERIFICATION OF TRANSPORTATION: validazione del sistema di trasporto medicinali da un area all'altra, da un sito all'altro. Tipico ad esempio quello della verifica del mantenimento della temperatura durante il trasporto a mezzo camion.

VALIDATION OF PACKAGING: l'impacchettamento e confezionamento devono essere a loro volta validati, verificando il numero di scarti e la tipologia, che l'etichettatura sia corretta, che il numero di pastiglie sia quello corretto etc.

VALIDATION OF TEST METHODS: i metodi usati per testare il prodotto devono a loro volta essere validati, ossia deve essere presente una evidenza documentata che tali metodi siano in grado di fornire lo stesso risultato

CLEANING VALIDATION: I sistemi di lavaggio delle apparecchiature e tubi devono essere testati in condizioni di reale «sporco da prodotto» e la relativa procedura di pulizia deve risultare validata.\



Bla Bla Bla...

Riferimenti EUROPEI

EUDRALAX: EudraLex è la raccolta di norme e regolamenti che disciplinano i prodotti medicinali (e come devono essere prodotti) nella Unione Europea, in particolar modo al volume 4 (norme di buona fabbricazione).

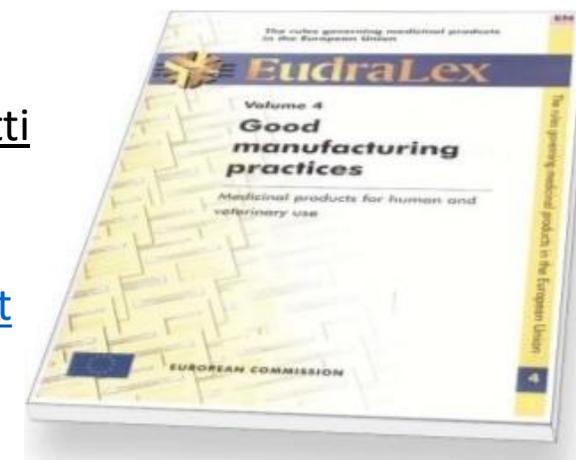
Fare riferimento al seguente link. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_it

In particolare bisogna fare riferimento al

EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - **Annex 15: Qualification and Validation**

EN: It is a GMP requirement that manufacturers control the critical aspects of their particular operations through qualification and validation over the life cycle of the product and process. Any planned changes to the facilities, equipment, utilities and processes, which may affect the quality of the product, should be formally documented and the impact on the validated status or control strategy assessed

IT: È un requisito GMP che i produttori controllano gli aspetti critici delle loro particolari operazioni attraverso la qualificazione e la convalida lungo il ciclo di vita del prodotto e del processo. Eventuali modifiche pianificate a strutture, attrezzature, servizi e processi, che possono influire sulla qualità del prodotto, devono essere formalmente documentate e valutare l'impatto sullo stato convalidato o sulla strategia di controllo



Punti chiave dell'annex 15:

- All qualification and validation activities should be planned and take the life cycle of facilities, equipment, utilities, process and product into consideration.
 - Tutte le attività di qualifica e validazione dovrebbero essere pianificate e prendere in considerazione l'intero ciclo di vita di strutture, attrezzature, utilities, processo e prodotto.
- Qualification and validation activities should only be performed by suitably trained personnel who follow approved procedures.
 - Le attività di qualificazione e validazione devono essere eseguite solo da personale adeguatamente addestrato che segue le procedure approvate (protocolli)
- Qualification/validation personnel should report as defined in the pharmaceutical quality system although this may not necessarily be to a quality management or a quality assurance function. However, there should be appropriate quality oversight over the whole validation life cycle.
 - Il personale addetto alla qualifica / validazione deve riferire come definito nel sistema di qualità farmaceutica, sebbene ciò non debba necessariamente riguardare una gestione della qualità o una funzione di controllo della qualità. Tuttavia, dovrebbe esserci un controllo di qualità adeguato per l'intero ciclo di vita della convalida.
- The key elements of the site qualification and validation programme should be clearly defined and documented in a validation master plan (VMP) or equivalent document. For large and complex projects, planning takes on added importance and separate validation plans may enhance clarity.
 - Gli elementi chiave del programma di qualifica e validazione del sito devono essere chiaramente definiti e documentati in un piano generale di validazione (VMP) o in un documento equivalente. Per progetti di grandi dimensioni e complessi, la pianificazione assume maggiore importanza e piani di convalida separati possono migliorare la chiarezza.

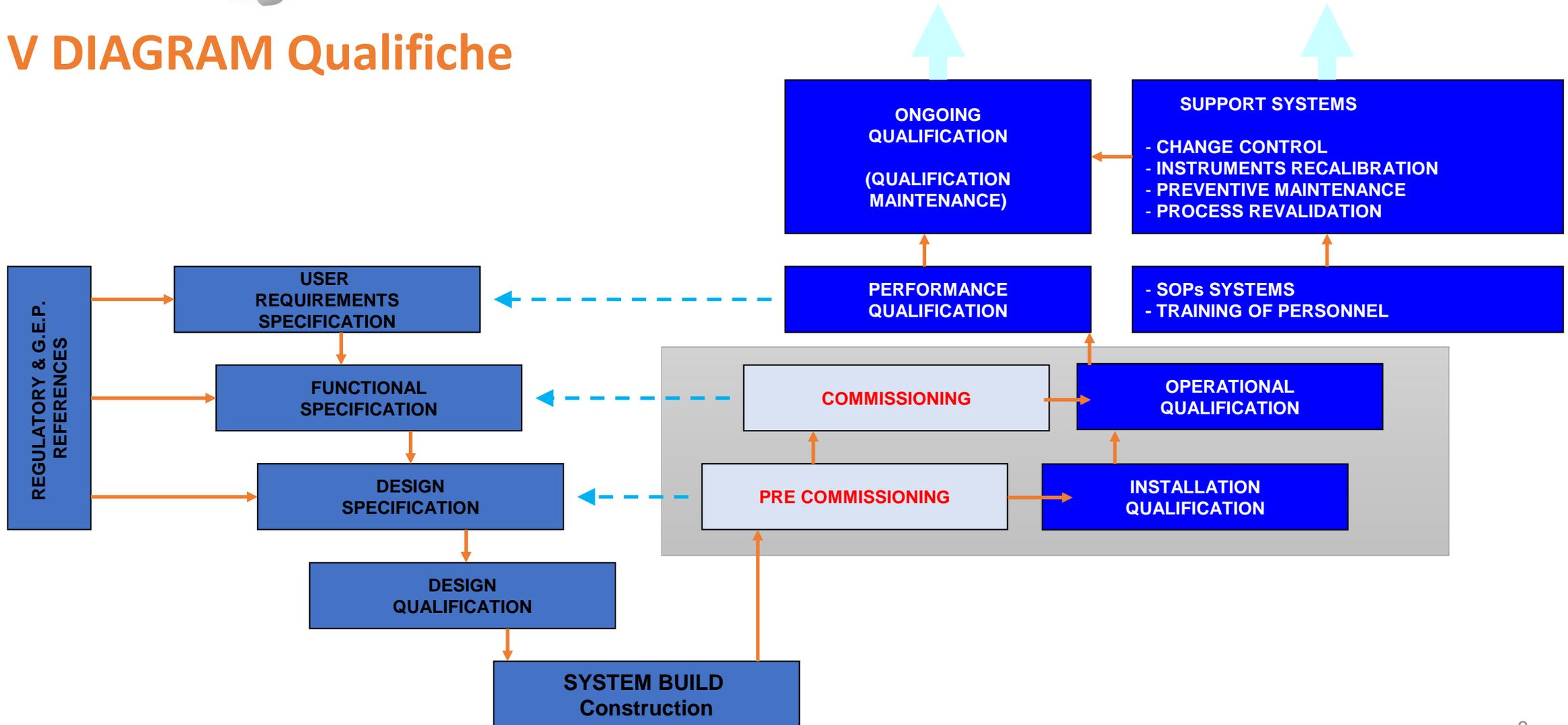
Punti chiave dell'annex 15 (Continua):

- A quality risk management approach should be used for qualification and validation activities. In light of increased knowledge and understanding from any changes during the project phase or during commercial production, the risk assessments should be repeated, as required. The way in which risk assessments are used to support qualification and validation activities should be clearly documented.
 - Un approccio di gestione del rischio di qualità dovrebbe essere utilizzato per le attività di qualifica e validazione. Alla luce della maggiore conoscenza e comprensione di eventuali cambiamenti durante la fase del progetto o durante la produzione commerciale, le valutazioni del rischio dovrebbero essere ripetute, come richiesto. Il modo in cui le valutazioni del rischio sono utilizzate per supportare le attività di qualificazione e validazione dovrebbe essere chiaramente documentato.
- Good documentation practices are important to support knowledge management throughout the product lifecycle.
 - Le buone pratiche di documentazione sono importanti per supportare la gestione della conoscenza durante l'intero ciclo di vita del prodotto.
- Validation protocols should be prepared which defines the critical systems, attributes and parameters and the associated acceptance criteria.
 - Dovrebbero essere predisposti protocolli di convalida che definiscono i sistemi, gli attributi e i parametri critici e i criteri di accettazione associati.

SI CONSIGLIA FORTEMENTE LA LETTURA DELL'ANNEX 15 DAL QUALE I PUNTI PRECEDENTI SONO STATI ESTRATTI.

Fare riferimento al seguente link. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf

V DIAGRAM Qualifiche



QUALIFICA secondo FDA

Buildings and equipment used in the manufacture, processing, packaging, holding or storage of drug product are subject to the regulations set forth by the FDA in 21 CFR Part 211. These regulations are considered the minimum current good manufacturing practices (cGMPs), for the manufacture of human and animal drug products.

Commissioning and qualification of these buildings and equipment is essential for ensuring compliance to these regulations and confirming that the drugs manufactured within them are fit for their intended use.

As described by USFDA (2011, p. 10): During the process qualification (PQ) stage of process validation, the process design is evaluated to determine if it is capable of reproducible commercial manufacture.

This stage has two elements:

- (1) design of the facility and qualification of the equipment and utilities
- (2) process performance qualification (PPQ).

To meet the goals identified by US-FDA above, there are a number of accepted methods and/or practices that can be used.

This includes consensus guides such as

- ASTM E2500-13, Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical manufacturing systems and Equipment,
- industry guidance such as ISPE's Baseline Guide Volume 5: Commissioning & Qualification, among others. Some companies have merged elements of multiple approaches into a unique company solution. Provided the solution meets the requirements of the cGMPs any solution should be deemed adequate.