

Il processo di qualifica di apparecchiature per produzioni sterili

R. Faraggiana (Pha.Se. Srl)

Parole chiave

QUALIFICA | VERIFICHE | DOCUMENTAZIONE | ANNEX1 | ISO 14644

La nuova versione dell'Annex 1 ha apportato alcune modifiche integrative per la qualifica di apparecchiature e impianti utilizzati per la fabbricazione di medicinali sterili. Ricordando che per le apparecchiature per il controllo della contaminazione ambientale si devono seguire le prescrizioni fornite dalla ISO 14644 senza però prescindere dai contenuti dell'Annex 15, il nuovo Annex1 indica una serie di test aggiuntivi da includere (se rilevanti per la progettazione/operatività dell'installazione). In questo articolo viene fatta una rapida carrellata dei test da eseguire per tutto il ciclo di vita di apparecchiature utilizzate in ambienti sterili

Il processo di qualifica consiste in una prova documentata con la quale si intende dimostrare che un'apparecchiatura o impianto rispetti determinati requisiti per tutto il suo ciclo di vita.

Da un punto di vista pratico, la qualifica è composta dai seguenti step:

- Definizione dei requisiti essenziali (URS)
- Analisi del rischio
- Validation plan
- Design Qualification (DQ)
- Installation Qualification (IQ)
- Operational Qualification (OQ)
- Performance Qualification (PQ)
- Validation report

Per ciascun passaggio, è necessario emettere e approvare documenti, fondamentali per garantire una corretta esecuzione delle attività e una chiara definizione di chi sia responsabile di ciascuna fase del processo.

Quando si effettua una qualifica la presenza di questi documenti e la loro corrispondenza con quanto riscontrato in campo permette di garantire il corretto controllo dei valori previsti dalla progettazione.

Il processo di qualifica

Gli input vengono forniti solitamente da uno o più di questi elementi:

- una strategia di controllo nata da una preliminare gestione del rischio in grado di identificare i parametri critici e gli aspetti critici per la qualità di un determinato processo/prodotto;
- requisiti normativi, di stabilimento, buone pratiche di ingegneria o cGMP.

Sulla base di queste valutazioni iniziali, vengono definiti gli URS (User Requirements Specification).

Dalla definizione di questi requisiti e un'attenta analisi basata su un razionale scientifico, si ricava se un sistema è a impatto diretto o non diretto. Nel primo caso è necessario sia collaudo che qualifica, nel secondo solamente il collaudo. Tale distinzione prende il nome di classificazione dei sistemi. Nel caso di camere bianche, all'interno delle quali avviene la produzione di farmaci sterili, si dimostra che un dato sistema di mantenimento di classe ambientale, ad esempio di grado B, determina la qualità del prodotto e pertanto è un sistema ad impatto diretto.

Lo scopo di un collaudo e la successiva qualifica è di assicurare con test, ispezioni, misure e documenti che il sistema è stato installato conformemente ai requisiti definiti nel piano di qualifica.

Una volta approvata la qualifica, il sistema può entrare in funzione. I sistemi poi devono essere eventualmente riqualificati ove previsto dalle normative, dalle cGMP, o dalle prescrizioni messe in atto dalle politiche di stabilimento. Ad esempio, per le camere bianche, le classi A e B devono essere sottoposte a riqualifica ogni 6 mesi, mentre per gli ambienti in classe C e D devono essere sottoposte a riqualifica ogni 12 mesi in accordo con quanto previsto dal punto §4.32 della nuova versione dell'Annex 1. La progettazione e la realizzazione delle apparecchiature per l'aria sterile e le camere bianche devono seguire la metodologia e i requisiti definiti nell'Annex 15. Su questo punto non è emersa nessuna novità tra le due edizioni.

Le verifiche

Vediamo ora alcune delle verifiche da eseguire in tutti i progetti in ambito sterile, distinguendo tra ambienti e apparecchiature, e indicando a quale fase di qualifica appartengono.

Ambienti

Layout locali (Risk Analysis)

Nel Layout dei locali di uno stabilimento sono riportate tutte le diverse classi ambientali, che devono essere tutte verificate. In particolare, gli spogliatoi sono in aree non classificate, gli spogliatoi per l'accesso alle zone di lavoro sono solitamente aree D e C. Locali classificati in classe B sono protetti dalla contaminazione con un locale contiguo di classe C tramite l'impiego di Air Lock. Le cappe di aspirazione sono solitamente in classe A poiché l'esposizione con l'ambiente e il prodotto è in questi casi la più critica.

Verifica opere civili (Installation Qualification)

Un'altra parte importante per la documentazione degli ambienti sterili è la verifica delle opere civili.

Le attività consistono nel verificare che:

- le pareti siano continue senza interruzioni o fessure;
- i giunti in PVC siano correttamente saldati;
- non siano presenti danneggiamenti visibili;
- la qualità dei materiali utilizzati sia conforme alle cGMP;
- sia presente un controllo dei corpi illuminanti, diffusori di aria, delle porte, dei vetri, delle griglie di ripresa;
- siano presenti punti d'uso delle utilities, armadiature, prese elettriche, rilevatori di fumo, impianto antincendio.

È buona pratica di ingegneria utilizzare un layout di impianto per appuntare formalmente le verifiche della corretta esecuzione dei lavori civili.

Layout filtri, HVAC (Operational Qualification)

Parte del processo di qualifica dei locali di produzione sterili include anche la verifica del corretto funzionamento delle apparecchiature che forniscono l'apporto di aria purificata nei locali alle corrette condizioni di temperatura e pressione. Si valuti ad esempio un locale di SAS (special airlock system) dei materiali in vetro. Si ipotizzino che i valori di progetto da verificare siano una portata in ingresso pari a 450 m³/h e una portata d'aria di aspirazione pari a 500 m³/h. Si deve verificare che siano presenti e conformi a seguito della loro installazione i filtri assoluti attraverso i quali passa la portata d'aria progettata.

In un locale possono essere presenti più punti di mandata e ripresa della portata d'aria.

Apparecchiature

Documenti di progetto (Installation Qualification)

I documenti di progetto devono essere completi. Le verifiche proveranno la corretta installazione dei componenti, della strumentazione, delle apparecchiature e delle tubazioni nell'ambiente per la fabbricazione dei farmaci sterili. I dati presenti nei documenti devono essere confrontati con quanto effettivamente installato.

Installazione dell'impianto (Installation Qualification)

Devono essere verificati i criteri con cui è prevista l'installazione. Ad esempio, la metratura di un locale e il posizionamento delle prese d'aria previste durante le fasi di progettazione devono essere verificate in fase di realizzazione e qualifica degli impianti.

Manuale delle istruzioni (Installation Qualification)

In base ai requisiti minimi dati dalla Direttiva 2006/42/CE (Il nuovo Regolamento UE 2023/1230 che sostituirà la Direttiva, si applicherà a partire dal 20 gennaio 2027).

I macchinari immessi nel mercato devono essere provvisti di adeguate istruzioni per l'uso, le quali forniscono agli utilizzatori le informazioni minime essenziali adeguate ad un corretto utilizzo del macchinario.

All'interno del manuale devono essere presenti informazioni riguardanti:

- la descrizione dell'uso previsto della macchina e del prodotto correlato;
- istruzioni per l'installazione, il collegamento, i disegni e i sistemi di fissaggio con i quali gli apparati devono essere montati;
- descrizione generale della macchina;
- descrizione delle operazioni di regolazione e manutenzione da effettuare e le misure di manutenzione preventiva da rispettare tenendo conto della progettazione e dell'utilizzo delle apparecchiature. Spesso questo aspetto viene tralasciato ma è fondamentale per la messa in sicurezza dei lavoratori e per un utilizzo ottimale delle apparecchiature.

In particolare, è fondamentale che le stesse macchine farmaceutiche siano progettate in modo tale da evitare il rischio di malattia, infezione e contagio. In riferimento alle istruzioni, devono essere indicati i prodotti e i metodi raccomandati per la pulizia, disinfezione e risciacquatura non solo delle parti facilmente accessibili ma anche di quelle parti alle quali è impossibile o sconsigliato accedere.

Certificato di uno strumento critico (Installation Qualification)

Sul certificato vengono riportate le principali caratteristiche come tipo di strumento, incertezza, errore massimo calcolato, data di calibrazione, strumento di riferimento, descrizione catena di misura, ubicazione dello strumento.

Certificato dei materiali (Installation Qualification)

Il principale tipo di materiale utilizzato negli impianti sterili è acciaio inox AISI 316L. I certificati permettono di tracciare le caratteristiche del materiale riportando esattamente la composizione chimica e le caratteristiche fisiche come, ad esempio, la rugosità della superficie, spesso riportata con il valore Ra < 0,4 µm.

Tale valore sta a indicare il valore medio aritmetico degli scostamenti rispetto alla linea media della superficie del materiale.

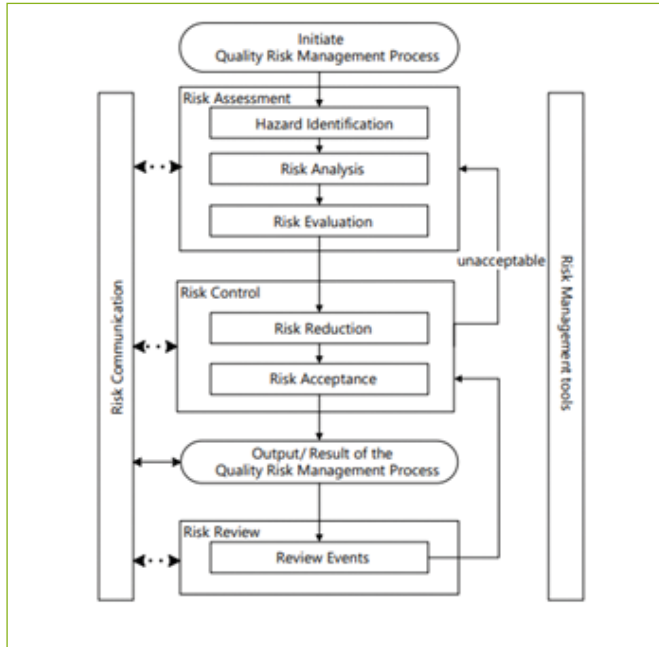
Sono presenti altri certificati in funzione dei materiali il cui uso è permesso nell'industria farmaceutica. Esempi di questi materiali che entrano a contatto con il prodotto sono vetro borosilicato e PTFE. Anche per questi materiali sono presenti i certificati dei materiali

Riferimento all'Annex I

Con l'entrata in vigore della nuova versione dell'Annex I, anche la qualifica si deve uniformare ai concetti di Quality Risk Management.

Nella Figura 1 il nuovo schema di un tipico processo di QRM secondo la nuova release dell'ICH guideline Q9.

Esso è un approccio sistematico e iterativo con il quale si vuole identificare, giudicare, controllare e monitorare i rischi associati alla qualità di un dato farmaco dove per qualità si intende sicurezza ed efficacia del prodotto. Ribadire che questo strumento deve essere utilizzato con un approccio scientifico è fondamentale per raggiungere l'obiettivo di tutelare la salute del paziente.



▲ FIGURA 1 - SCHEMA QRM SECONDO LA NUOVA RELEASE DELL'ICH GUIDELINE Q9

Il nuovo approccio integrato basato sul ciclo di vita sostituisce il classico modello a V della qualifica come riportato nel paragrafo 1.5, delle linee guida ISPE Volume 5, seconda edizione e come visibile in Figura 2.

Per soddisfare il requisito del paragrafo §4.25 dell'Annex 1, devono essere inoltre eseguiti una serie di test, complessivamente 9, necessari per la qualifica. Essi sono gli stessi

previsti dalla edizione precedente ad eccezione del *containment leak test*. L'elenco dei test e le modalità di esecuzione sono descritti nella ISO 14644-3:2019 "Test Methods". Le prove devono essere documentate con:

- immagini e/o video, rese oramai facili dalla democratizzazione della fotografia;
- misure eseguite con strumenti certificati da centri autorizzati che garantiscono una catena metrologica affidabile;
- report che riassumono gli esiti delle prove e i dettagli con cui sono eseguiti.

Integrità dei filtri

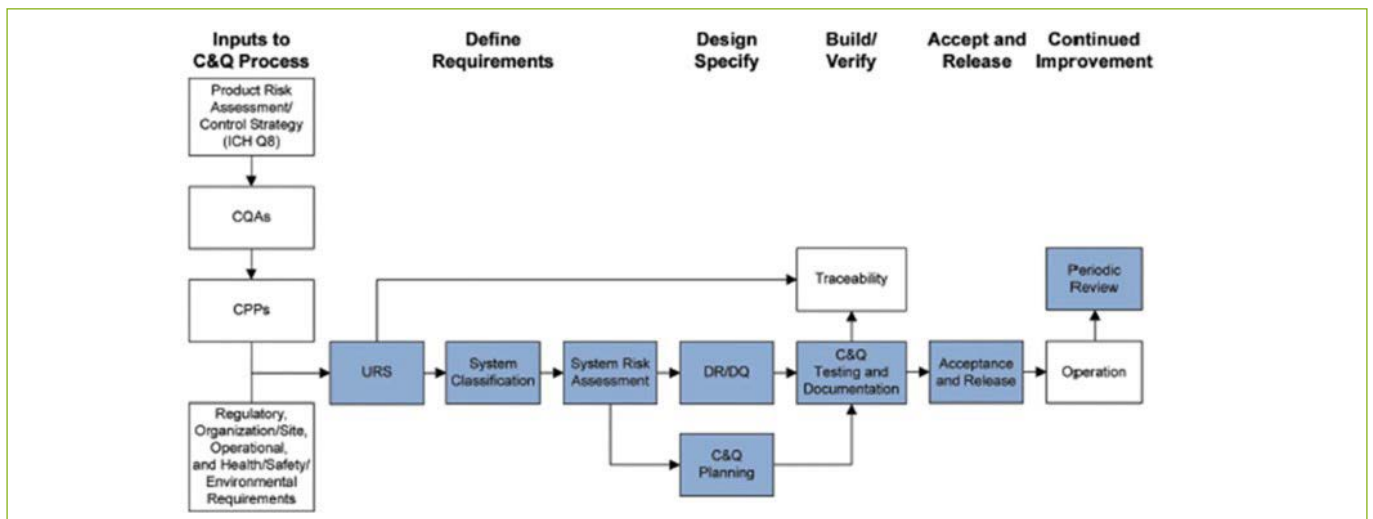
I test previsti per l'integrità dei filtri sono eseguiti tramite la seguente procedura. Posizionare un generatore di aerosol in prossimità dell'ingresso del filtro agendo sulla valvola di pressione dell'azoto (la concentrazione di aerosol - emery oil - deve essere compresa tra 20 e 80 microgrammi/litro). Rilevare con opportuno strumento di misura in percentuale il valore dell'aerosol a monte del filtro ed effettuare il 100%. Successivamente eseguire lo zero dello strumento. Effettuare la lettura in percentuale a valle del filtro tenendo il monitor ricevitore ad una distanza di circa 3 cm dal filtro e avendo cura di verificare tutti i punti critici. Un punto critico spesso riscontrato si trova sulle guarnizioni di tenuta montate sul telaio del filtro.

Airflow tests

Il test riguarda il calcolo della portata di aria che alimenta i locali sterili che passa in un condotto circolare. I test devono essere effettuati con le porte chiuse. Deve essere preso il valore della velocità se utilizzato un manometro in prossimità del centro della sezione di passaggio per evitare i disturbi della parete oppure un balometro appoggiando direttamente lo strumento sul filtro.

Verifica pressioni differenziali

Si utilizza un manometro con risoluzione 0.1 Pa, per verificare la differenza di pressione tra i locali. I differenziali di pressione tra locali sono fondamentali per mantenere le caratteristiche delle classi di appartenenza (A, B, C, D) dei locali. Il rischio di contaminazione del prodotto nei locali



▲ FIGURA 2 - SCHEMA DI QUALIFICA SECONDO LINEA GUIDA ISPE - VOL. 5 (ED. 2019)

contingenti è più alto quando si hanno camere bianche accanto a camere grigie.

Smoke test e velocità unidirezionale dell'aria

Si utilizza un generatore di fumo e una pipetta per dosare il flusso. In questo modo è possibile creare un video che dia testimonianza delle funzioni che svolge un apparato che aspira unidirezionalmente l'aria da un locale in un'industria farmaceutica. Al paragrafo §4.30 del nuovo Annex 1 rispetto all'edizione precedente si introduce quindi questa prova aggiuntiva del video, oltre a quella della misura della velocità che deve essere omogenea, unidirezionale e compresa nell'intervallo 0,36 m/s e 0,54 m/s.

Verifica temperatura e umidità

Recuperare i dati di umidità relativa e temperatura presenti all'interno del locale. È sufficiente utilizzare un termogigrometro digitale, ormai diffuso. La misura deve essere presente vicino alle mandate e riprese dei canali del locale ed un'altra al centro del locale. La distanza dalle pareti deve essere a circa 1 m, e dal piano di calpestio a circa 1,2 m.

Verifica conte particellari

Per le conte particellari deve essere presente un nuovo dispositivo in grado di rispettare i requisiti dati dal punto §5.9 dell'Annex 1. Il tubo del campionamento non deve essere maggiore di 1 m. Lo strumento deve essere qualificato. Deve essere effettuato lo zero dello strumento all'inizio della conta particellare tenendo in considerazione le prescrizioni date dalla serie della norma ISO 14644. Il numero dei punti di campionamento deve essere in funzione della superficie calpestabile e deve essere specificata la condizione a cui si trova il locale "at rest" o "in operation" o "as built" come specificato dalla ISO 14644-1:2015

Recovery test

Anche questo test era già previsto e include il tempo di recupero inferiore a 20 minuti. Il ciclo di recupero include:

- impostazione del tempo di campionamento;
- 3 campionamenti in condizioni a riposo;

- generazione di una contaminazione maggiore di almeno 100 volte quella registrata nelle condizioni at rest;
- registrazione per ogni minuto dall'avvenuta contaminazione e annotazione entro quando avviene il ripristino della classe particellare;
- almeno 3 campionamenti del locale dopo che è stata ripristinata la classe.

Il test è considerato migliore se effettuato nei punti considerati più critici durante la verifica della classe di contaminazione (worst case scenario)

Containment test

Questo test è un ottimo esempio dell'approccio integrato tra verifica della documentazione d'impianto e le attività di qualifica.

Infatti, il test chiede di trovare dove eventualmente sono presenti fessure o punti in cui è possibile che passi dell'aria contaminata e che possa dunque degradare la classe a cui appartiene un determinato locale. Se è avvenuta una corretta esecuzione delle opere civili è sufficiente riscontrare con un'indagine sui lavori eseguiti la correttezza del mantenimento della classe particellare del locale.

Conclusioni

Questo insieme di evidenze, così come i documenti di progettazione e di installazione sono a tutti gli effetti parte fondamentale della documentazione dell'impianto senza le quali non può essere messo in funzione un dato sistema.

Sono una parte integrante delle apparecchiature e dovrebbero essere tenute in considerazione con estrema attenzione. Senza una documentazione di qualifica eseguita a regola d'arte, il funzionamento delle apparecchiature è compromesso, il controllo delle variabili di processo inaffidabile e, in ultima analisi, la salute del paziente potenzialmente è a rischio.

Per avere ulteriori informazioni sull'articolo inviare una email a redazione@asccanews.it

