



# IV Corso di Formazione

Torino, 10 ottobre 2009  
Accademia di Medicina - Via Po, 18

## Esempio di una validazione di processo

Dr. Claudio Giannarini

Centro Conservazione Cornee "Piero Perelli"

L'obiettivo di un processo di validazione è fornire una prova documentata del fatto che un determinato processo sia in grado di produrre costantemente un risultato conforme alle specifiche definite.

Questo documento è un esempio di quali processi debbano essere validati nell'esecuzione l'esecuzione di una procedura di analisi ed allocazione di un tessuto corneale per il suo utilizzo a scopo di trapianto.

# ISO 9001:2000/2008

## 7.5.2 Validazione dei processi di produzione e di erogazione del servizio

L'organizzazione deve validare *tutti i processi di produzione e di erogazione del servizio, nel caso in cui il cui risultato non può essere verificato da successive attività di monitoraggio o misurazione e, di conseguenza, le carenze possono evidenziarsi solo quando il prodotto è già in uso o il servizio è stato erogato*

La validazione deve dimostrare la capacità di questi processi di conseguire i risultati pianificati. Per questi processi l'organizzazione deve *stabilire* disposizioni, *comprendenti per quanto applicabile*:

- a) **critéri definiti per il riesame e l'approvazione dei processi;**
- b) approvazione delle apparecchiature e qualificazione del personale;
- c) *utilizzazione* di metodi e di procedure *specifici*;
- d) requisiti per le registrazioni (vedere punto 4.2.4);
- e) rivalidazione

# Criteri definiti per il riesame e l'approvazione dei processi

LINEE GUIDA Rev. 19/06/07

6.1.1. Criteri di idoneità per cornee da utilizzarsi per cheratoplastica perforante a scopo ottico

- ✘ densità cellulare endoteliale uguale o superiore a 2.000 cellule/mm<sup>2</sup>
- ✘ mosaico cellulare endoteliale monomorfo senza marcato pleiomorfismo né polimegatismo
- ✘ segni di distrofia o degenerazione endoteliale (depositi pigmentati, gutte) assenti o estremamente ridotti
- ✘ stroma corneale esente da opacità significative che ne compromettano la trasparenza

Densità cellulare endoteliale uguale o superiore a  
2.000 cellule/mm<sup>2</sup>

- ✘ Validazione del sistema di conteggio della densità endoteliale
- ✘ Definizione di una "Strategia di conteggio"
- ✘ Validazione della "Strategia di conteggio" utilizzata

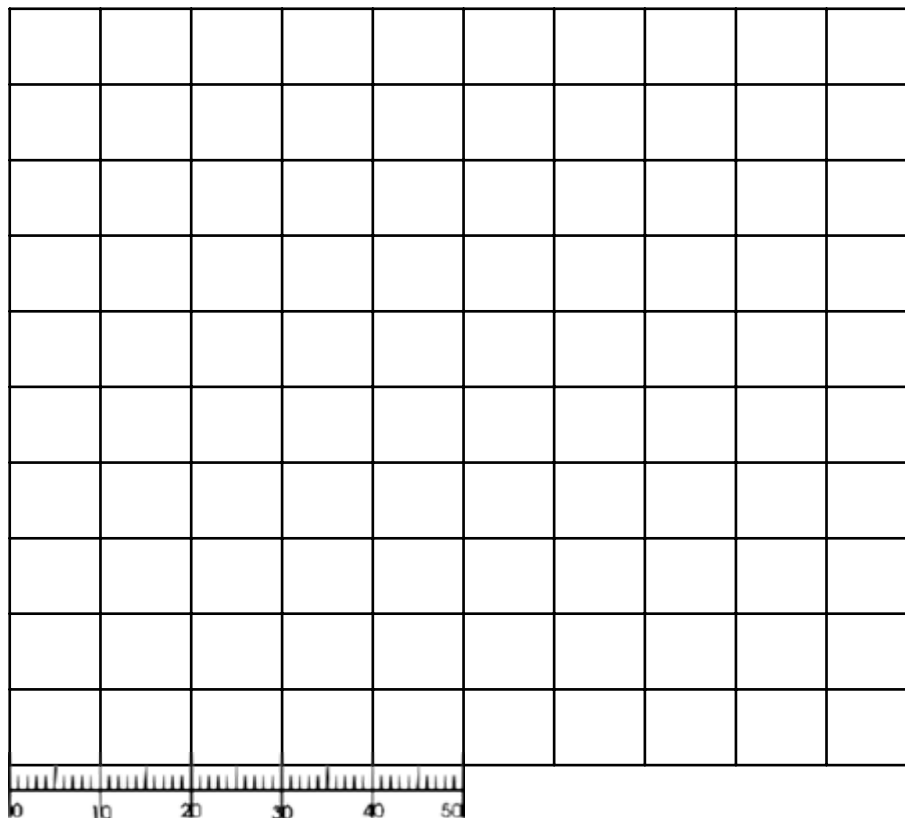
# Verifica di taratura del microscopio

*Is manual counting of corneal endothelial cell density in eye banks  
still acceptable? The French experience.*

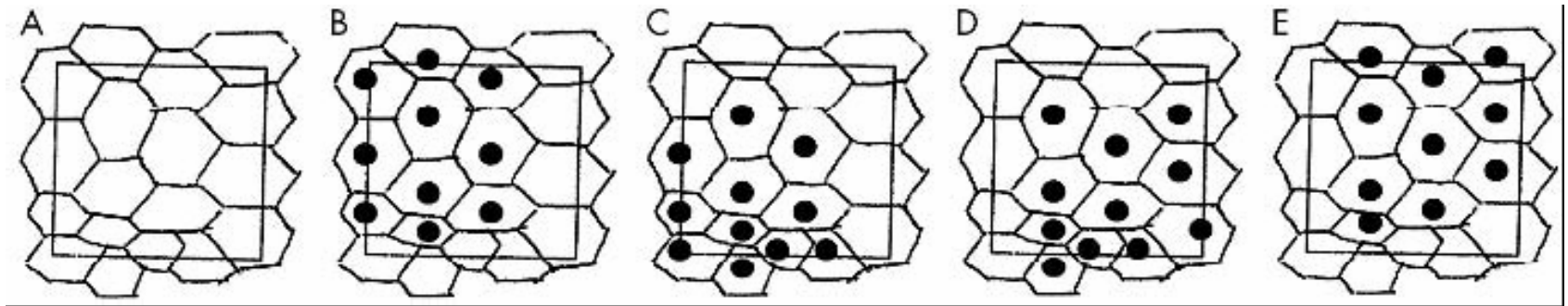
Lack of microscope calibration appears to be the leading cause of variance in ECD estimates in French eye banks. Other factors such as differences in counting strategy, the evaluation of smaller numbers of cells, and the different extent of experience of the technicians may also contribute to intraobserver and interobserver variability. Further comparative studies, including cross checking and the outcome of repeated counts from manual methods, are clearly needed with cross calibration to a computer based image archiving and analysis system.

Thuret G, Manissolle C, Acquart S, Le Petit JC, Maugery J, Campos-Guyotat L, Doughty MJ, Gain P. - *Is manual counting of corneal endothelial cell density in eye banks still acceptable? The French experience.* - *Br J Ophthalmol.* 2003 Dec;87(12):1481-6.

# Verifica taratura del reticolo di conta



## Verifica metodo di conta e/o addestramento del personale



Esempio di esercitazione di conteggio.

Le cellule endoteliali considerate nella conta sono state contrassegnate. Utilizzando una "zone strategy" che considera la conta su due bordi, sono accettabili quattro risposte rispetto ai bordi scelti. In questo mosaico non uniforme, i risultati sono 10 (B ed E) o 11 (C e D) cellule. Questa variazione è uno svantaggio intrinseco del metodo ma si può minimizzare contando più zone.



Per quanto riguarda infine la validazione dell'analisi del mosaico cellulare endoteliale, dei segni di distrofia o degenerazione endoteliale e dello stroma corneale, si può fare riferimento ad uno specifico addestramento con verifiche della competenza del personale.

# ISO 9001:2000/2008

## 7.5.2 Validazione dei processi di produzione e di erogazione del servizio

L'organizzazione deve validare *tutti i processi di produzione e di erogazione del servizio, nel caso in cui il cui risultato non può essere verificato da successive attività di monitoraggio o misurazione e, di conseguenza, le carenze possono evidenziarsi solo quando il prodotto è già in uso o il servizio è stato erogato*

La validazione deve dimostrare la capacità di questi processi di conseguire i risultati pianificati. Per questi processi l'organizzazione deve *stabilire disposizioni, comprendenti per quanto applicabile:*

- a) criteri definiti per il riesame e l'approvazione dei processi;
- b) approvazione delle apparecchiature e qualificazione del personale;**
- c) *utilizzo* di metodi e di procedure *specifici*;
- d) requisiti per le registrazioni (vedere punto 4.2.4);
- e) rivalidazione

# Direttiva 2006/86/CE

## Allegato 1, Punto C

"Tutte le attrezzature e i dispositivi tecnici critici devono essere identificati e convalidati, periodicamente ispezionati e preventivamente sottoposti a manutenzione conformemente alle istruzioni del fabbricante .

Le attrezzature nuove e riparate devono essere controllate al momento dell'installazione e convalidate prima dell'uso.

I risultati dei controlli devono essere documentati."

# Direttiva 2006/86/CE

## Art. 2 - Definizioni

h) «*critico*»: che ha potenzialmente effetto sulla qualità e/o la sicurezza di cellule e tessuti o è a contatto con cellule e tessuti;

# Approvazione di apparecchiature al momento dell'installazione

- USER REQUIREMENT SPECIFICATION (USR)
- DESIGN QUALIFICATION (DQ)
- INSTALLATION QUALIFICATION (IQ)
- OPERATIONAL QUALIFICATION (OQ)
- PERFORMANCE QUALIFICATION (PQ)

# Mantenimento dello stato di convalida delle apparecchiature

- Aggiornamento e/o modifica delle POS
- Taratura/calibrazione periodica
- Manutenzione programmata e preventiva
- Riqualfiche/convalide
- Programma di addestramento

# Qualificazione del personale (Linee guida)

## 2.2. Personale

..... Il mantenimento dei livelli di competenza del personale deve essere valutato ad intervalli adeguati specificati nel sistema di qualità. ....

### 2.2.1. Addestramento del personale

Tutti i membri del personale devono possedere un adeguato addestramento iniziale e devono adeguare la propria competenza al progresso scientifico e tecnico attraverso la partecipazione a corsi di aggiornamento, ad incontri tecnici o ad altri programmi formativi. Tutto il personale deve conoscere ed aggiornarsi periodicamente sulla normativa di riferimento e sulle procedure applicative.

# Qualificazione del personale (Linee guida)

Il programma di addestramento deve assicurare e documentare:

- che ogni soggetto sia competente per i compiti che gli sono affidati;
- che abbia una conoscenza e comprensione adeguata del processo tecnoscientifico inerente i propri compiti;
- che abbia compreso l'organizzazione, il sistema di qualità e le norme di sicurezza della struttura in cui lavora;
- che sia adeguatamente informato sul contesto etico e legale del proprio lavoro.



# Qualificazione del personale (Programmazione)

- Programma di formazione annuale;
- Revisione periodica (annuale) delle competenze.

# Qualificazione del personale (Azioni specifiche)

- 1) - Stesura di procedura per la vestizione;
- 2) - Stesura di procedura per il comportamento in locali classificati;
- 3) - Validazione delle procedure

Validazione microbiologica della vestizione

Validazione del comportamento tramite addestramento specifico e revisione delle competenze

# ISO 9001:2000/2008

## 7.5.2 Validazione dei processi di produzione e di erogazione del servizio

L'organizzazione deve validare *tutti i processi di produzione e di erogazione del servizio, nel caso in cui il cui risultato non può essere verificato da successive attività di monitoraggio o misurazione e, di conseguenza, le carenze possono evidenziarsi solo quando il prodotto è già in uso o il servizio è stato erogato*

La validazione deve dimostrare la capacità di questi processi di conseguire i risultati pianificati. Per questi processi l'organizzazione deve *stabilire disposizioni, comprendenti per quanto applicabile:*

- a) criteri definiti per il riesame e l'approvazione dei processi;
- b) approvazione delle apparecchiature e qualificazione del personale;
- c) *utilizzo di metodi e di procedure specifici;***
- d) requisiti per le registrazioni (vedere punto 4.2.4);
- e) rivalidazione

# Uso di metodi e di procedure definite

LINEE GUIDA Rev. 19/06/07

## SEZIONE E - LAVORAZIONE DEI TESSUTI

### 4. Modalità di lavorazione

.....

Le procedure di lavorazione critiche devono essere convalidate e non devono rendere i tessuti o le cellule clinicamente inefficaci o nocivi per il ricevente. La convalida può basarsi su studi eseguiti dalla Banca stessa, o su dati di studi pubblicati, o — per procedure di lavorazione pienamente consolidate — sulla valutazione retrospettiva dei risultati clinici relativi ai tessuti forniti dalla banca.

.....

Uso di metodi e di procedure definite

Validazione microbiologica delle  
procedure

Media filler

# Uso di metodi e di procedure definite Cornee

- 1) - Procedura di valutazione iniziale del tessuto
  - Strumentazione utilizzata
  - Colorazione utilizzata
  - Reagenti e terreni utilizzati
- 2) - Procedura per l'organocoltura
  - Reagenti e terreni utilizzati
- 3) - Procedura di valutazione tessuto da organocoltura
  - Strumentazione utilizzata
  - Colorazione utilizzata
  - Reagenti e terreni utilizzati
- 4) - Procedura di controllo microbiologico
  - Metodo utilizzato
  - Tempi e modi utilizzati

# Uso di metodi e di procedure definite

## Membrana amniotica

### 1) - Procedura produzione dei frammenti

Metodo utilizzato

Reagenti e terreni utilizzati

### 2) - Procedura di controllo microbiologico

Metodo utilizzato

Tempi e modi utilizzati

# Change control

- 1) - Verifica della corrispondenza alla procedura
- 2) - Descrizione delle modifiche
- 3) - Validazione delle modifiche

(con prove ad hoc, attraverso la letteratura o tramite valutazione retrospettiva dei risultati)



# Verifiche Ambientali

1) - Verifica di classe microbiologica e particellare

2) - Verifica dei controlli microbiologici

Test di crescita dei terreni utilizzati con ceppi e concentrazioni note

3) - Verifica dei disinfettanti utilizzati

Test con ceppi e concentrazioni note a vari tempi

4) - Verifica della efficacia delle pulizie

Con piastre a contatto con o senza risciacquo

# Verifiche dei contenitori di trasporto

Verifica del mantenimento della temperatura per il periodo di tempo necessario al trasporto

1) - Trasporto di tessuti conservati a freddo  
Verifica della temperatura in "Worse Case" es. 37 o 40°C

2) - Trasporto di tessuti in organocoltura  
Verifica delle temperature in "Worse Case" es- 4°C

# ISO 9001:2000/2008

## 7.5.2 Validazione dei processi di produzione e di erogazione del servizio

L'organizzazione deve validare *tutti i processi di produzione e di erogazione del servizio, nel caso in cui il cui risultato non può essere verificato da successive attività di monitoraggio o misurazione e, di conseguenza, le carenze possono evidenziarsi solo quando il prodotto è già in uso o il servizio è stato erogato*

La validazione deve dimostrare la capacità di questi processi di conseguire i risultati pianificati. Per questi processi l'organizzazione deve *stabilire* disposizioni, *comprendenti per quanto applicabile*:

- a) criteri definiti per il riesame e l'approvazione dei processi;
- b) approvazione delle apparecchiature e qualificazione del personale;
- c) **utilizzo di metodi e di procedure specifici;**
- d) requisiti per le registrazioni (vedere punto 4.2.4);
- e) rivalidazione

# Change control

1) - Modifica della procedura

2) - Rivalidazione delle modifiche o della procedura

The end