

**X CORSO SIBO 2016”**  
**Palazzo delle Arti di Napoli**  
**23 Aprile 2016**

**Illustrazione di procedura per la  
validazione dei processi**

**Dr. Claudio Giannarini**

## Cosa si intende per validazione o qualifica?

*“Validazione” (o ‘qualifica’ nel caso di apparecchiature o di ambienti) significa la produzione di prove documentate, in grado di garantire con un elevato livello di certezza che determinati procedimenti, attrezzature o ambienti diano luogo a un prodotto conforme alle specifiche e alle caratteristiche qualitative **prestabilite**; un procedimento è convalidato al fine di valutare se un sistema funziona efficacemente in rapporto all’impiego previsto;*

## 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.

**UNI EN ISO 9001:2008**

Quindi.....

La validazione di processo o di prodotto può non essere applicata nei casi in cui il prodotto finale può essere verificato da successive attività di monitoraggio o misurazione.

# Processi con verifica finale sul prodotto

- Confezionamento per n. di pezzi
- Confezionamento per peso finale
- Confezionamento per volume finale
- Processi di taglio
- Verifica di colore, di torbidità, di pH ecc.
- Ispezione visiva di circuiti stampati
- Verifica di montaggio cablaggi

Una validazione di processo, nel caso in cui il risultato finale non sia misurabile, è formata da una serie di processi di validazione relativi ad ogni singolo aspetto del processo globale.

Qualifica  
strumenti

Validazione  
sistemi di  
sterilizzazione

Validazione  
prodotti per  
disinfezione

Qualifica  
ambienti

DQ, IQ, OQ,  
PQ

Validazione  
procedure di  
pulizia

Validazione  
addestramento  
personale

Validazione  
procedure di  
vestizione

Validazione  
microbiologica  
di processo

Validazione  
di processo

La validazione è il termine italiano che può esprimere il concetto anglosassone, peraltro tipico del Total Quality di :

## “FIT FOR USE”

troveremo in molti prodotti disponibili in commercio il termine “Destinazione d’uso” che implica il concetto di validazione per il prodotto commercializzato. Esempi sono “Per uso diagnostico in vitro” oppure “Cell tested” oppure “Per uso umano” ecc.



Come è strutturata una POS dal titolo:  
**CONVALIDA, QUALIFICA E CHANGE CONTROL?**

- 1. Analisi dei processi (diagrammi di flusso), analisi e valutazione dei rischi (Risk Assessment);**
- 2. Esecuzione attività di convalida e/o qualifica (Materiali, Locali, Apparecchiature, Personale ecc.);**
- 3. Mantenimento stato di convalida e qualifica;**
- 4. Ri-convalida e ri-qualifica;**
- 5. Gestione controllata dei cambiamenti (Change Control);**

1. DIAGRAMMA DI FLUSSO CONVALIDA DEI PROCESSI
  - 1.1 Note al diagramma di flusso convalida processi
  - 1.2 Identificazione dei processi da convalidare
  - 1.3 Analisi e valutazione dei rischi (Risk Assessment)
2. PIANIFICAZIONE DELLE ATTIVITA' DI CONVALIDA
  - 2.1 Qualifica dei materiali
  - 2.2 Convalida dei metodi analitici utilizzati per l'esecuzione dei test di qualifica biologica dei tessuti
  - 2.3 Qualifica dei locali a contaminazione controllata
  - 2.4 Qualifica delle apparecchiature

- 2.5 Predisposizione/aggiornamento degli standard operativi
- 2.6 Pianificazione ed attuazione dell'addestramento del personale
- 2.7 Pianificazione ed effettuazione prove finalizzate alla convalida dei processi
- 2.8 Elaborazione report di convalida, riesame finale dati e convalida del processo
- 2.9 Archiviazione documentazione relativa alle attività di convalida e qualifica

### 3. MANTENIMENTO STATO CONVALIDA PROCESSI E QUALIFICA APPARECCHIATURE

4. RICONVALIDA e/o RIQUALIFICA PERIODICA DEI PROCESSI e/o APPARECCHIATURE

5. GESTIONE CONTROLLATA DI CAMBIAMENTI (CHANGE CONTROL)

5.1 Diagramma di flusso gestione controllata dei cambiamenti (Change Control)

5.2 Note al diagramma di flusso gestione controllata dei cambiamenti (Change Control)

# La convalida secondo GMP



EUROPEAN COMMISSION  
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

Medicinal Products – Quality, Safety and Efficacy

Brussels, 30 March 2015

**EudraLex**

**Volume 4**

**EU Guidelines for  
Good Manufacturing Practice for  
Medicinal Products for Human and Veterinary Use**

**Annex 15: Qualification and Validation**

**Legal basis for publishing the detailed guidelines:** Article 47 of Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use and Article 51 of Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products. This document provides guidance for the interpretation of the principles and guidelines of good manufacturing practice (GMP) for medicinal products as laid down in Directive 2003/94/EC for medicinal products for human use and Directive 91/412/EEC for veterinary use.

**Status of the document:** Revision

# Piano di Convalida (Validation Master Plan)

- a) Tutte le attività di convalida devono essere pianificate;
- b) Gli elementi di un programma di convalida dovrebbero essere chiaramente definiti e documentati in un documento (VMP);
- c) In caso di progetti di grandi dimensioni, può essere necessario creare piani di convalida separati;
- d) Il VMP dovrebbe essere un documento di sintesi breve, conciso e chiaro.



# Modalità di esecuzione **KISS**

**K**keep

**I**t

**S**hort

and

**S**imple

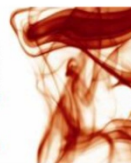
# Piano di Convalida (Validation Master Plan)

Il piano di Convalida (VMP) deve contenere:

1. Politica di convalida
2. Struttura organizzativa delle attività di convalida
3. Elenco degli impianti, sistemi, apparecchiature e processi da convalidare
4. Struttura della documentazione per la produzione di protocolli e report
5. Piano di lavoro
6. Controllo delle modifiche
7. Riferimenti a documenti esistenti



**CENTRO  
NAZIONALE  
SANGUE**



## **Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti**

*A cura di*

Ivana Menichini, Monica Lanzoni, Giancarlo M. Liumbruno, Giulio Pisani,  
Simonetta Pupella, Giuliano Grazzini

**1<sup>a</sup> Edizione - Febbraio 2014**

# Analisi dei rischi (Risk Assessment)

Il livello di rischio associato ad eventi “critici” che potrebbero verificarsi nel corso di un processo è identificabile di norma in relazione alla combinazione di tre fattori:

- **gravità** del potenziale effetto dell’evento;
- **probabilità** che si manifesti la causa che provocherà l’evento;
- **rilevabilità** dell’evento qualora si dovesse verificare.

Gravità		Specifiche	Probabilità		Specifiche	Rilevabilità		Specifiche
1	Nessun danno	Il tessuto (o il paziente) non subiscono nessuna conseguenza	1	Impossibile	Impossibile che si verifichi. Non è mai accaduto	1	Certa	Viene rilevato tutte le volte che si verifica e prima che possa portare conseguenze.
2	Danno minimo	Danno reversibile con attività procedurale (su tessuto) o con variazione terapia (su paziente)	2	Remota	Può capitare ma non più di una volta ogni 2-3 anni.	2	Quasi certa	Viene rilevato generalmente prima che possa portare conseguenze.
3	Danno basso	Minima attività diagnostica (tecnica sul tessuto) o terapeutica (sul paziente)	3	Bassissima	Può capitare ma non più di una volta l'anno.	3	Altissima	Viene occasionalmente rilevato prima che possa portare conseguenze.
4	Danno medio basso	Più intensa attività diagnostica (tecnica su tessuto) o terapeutica (sul paziente)	4	Bassa	Può capitare 2-3 volte l'anno.	4	Molto alta	Viene rilevato solo dopo revisione dell'attività (procedura, documentazione, check list).
5	Danno medio	Moderata attività diagnostica (cambio terreno di coltura ecc.) o terapeutica sul paziente)	5	Moderata	Può capitare ma non più di una volta a bimestre.	5	Alta	Viene rilevato quasi sempre ma solo dopo revisione dell'attività (procedura, documentazione, check list).
6	Danno moderato a breve termine	Significativa attività sul tessuto (diagnostica o tecnica) o terapeutica (sul paziente). Il danno è reversibile a tempi brevi	6	Poco Frequente	Può capitare anche una volta al mese.	6	Media	Viene occasionalmente rilevato anche dopo revisione delle attività.
7	Danno moderato a lungo termine	Significativa attività sul tessuto (diagnostica o tecnica) o terapeutica (sul paziente). Il danno è reversibile a lungo termine	7	Frequente	Può capitare ma non più di tre volte a bimestre.	7	Bassa	Non viene quasi mai rilevato anche dopo revisione delle attività.
8	Danno significativo	Intensa attività di riparazione sul tessuto/terapeutica sul paziente. Il danno è permanente.	8	Molto frequenza	Può capitare anche una volta alla settimana.	8	Bassissima	Viene rilevato solo mettendo in atto straordinarie misure di controllo rispetto alla prassi.
9	Danno invalidante	Il danno provoca declassamento del tessuto/limitazione funzionale sul paziente.	9	Moltissimo frequente	Può capitare anche più volte alla settimana.	9	Quasi nulla	Può essere rilevato ma generalmente dà conseguenze al tessuto o al paziente
10	Massimo danno	Il danno provoca smaltimento del tessuto o decesso del paziente	10	Certa	Si può verificare anche una volta/più volte al giorno.	10	Nulla	Non c'è possibilità di rilevarlo prima che possa dare conseguenze al tessuto o al paziente.

GRAVITA'	10	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000	RILEVABILITA'
	9	81	162	243	324	405	486	567	648	729	810	
	8	64	128	192	256	320	384	448	512	576	640	
	7	49	98	147	196	245	294	343	392	441	490	
	6	36	72	108	144	180	216	252	288	324	360	
	5	25	50	75	100	125	150	175	200	225	250	
	4	16	32	48	64	80	96	112	128	144	160	
	3	9	18	27	36	45	54	63	72	81	90	
	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	
	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
		PROBABILITA'										

Fase
Nessun rischio
Basso rischio
Medio rischio
Alto rischio

Punteggio	Azione
da 0 a 27	Nessuna azione
da 28 a 125	Nessuna azione
da 126 a 343	CP (Punto Critico)
da 344 a 1000	CCP (Punto Critico di Controllo)

Fase	Attività	Gravità	Probabilità	Rilevabilità	totale	Possibili rischi	totale fase
Fase 1 Accettazione	1 Verifica integrità e contenuto flaconi (tutti)	Nessun danno	1 Bassissima	3 Certa	1	3	Nessuna azione<
	2 Verifica colore e torbidità terreno (tutti)	Danno invalidante	9 Moderata	5 Certa	1	45	Nessuna Azione>
	3 Controllo temperatura di arrivo( tutti)		Poco	6	10	600	CCP (Punto Critico di Controllo)
	4 Verifica compilazione etichetta flacone (tutti)	Massimo danno	10 Frequente	3 Nulla	4	120	Nessuna Azione>
	5 Verifica documentazione di accompagnamento (tutti)	Massimo danno	10 Bassissima	3 Molto alta	3	150	CP (Punto Critico)
	6 Corretto posizionamento nella frigoemoteca in quarantena (tutti)	Massimo danno	10 Moderata	5 Altissima	1	6	Nessuna azione<
Competenza Tutti		Danno minimo	2 Bassissima	3 Certa	1	6	
Fase 2 Verifica idoneità	1 Verifica presenza documentazioni completa (IMT, DIR)	Danno invalidante	9 Remota	2 Altissima	3	54	Nessuna Azione>
	2 Verifica esami ematici obbligatori (IMT, DIR)	Massimo danno	10 Moderata	5 Quasi nulla	9	450	CCP (Punto Critico di Controllo)
	3 Verifica richiesta esame autoptico (IMT)	Massimo danno	10 Poco Frequente	6 Bassissima	8	480	CCP (Punto Critico di Controllo)
	4 Completezza anamnesi donatore (IMT, DIR)	Danno moderato a breve termine	6 Bassissima	3 Molto alta	4	72	Nessuna Azione>
	5 Creazione del profilo donatore (Inserimento dati gestionale) (IMT, DIR)	Danno invalidante	9 Remota	2 Quasi certa	2	36	Nessuna Azione>
	6 Corretto posizionamento nella frigoemoteca in analisi (tutti)	Danno minimo	2 Bassissima	3 Certa	1	6	Nessuna azione<
Competenza IMT							
Fase 3 Analisi a freddo	1 Esecuzione controllo microbiologica cappa (tutti)	Danno basso	3 Remota	2 Certa	1	6	Nessuna azione<
	2 Corretta identificazione del tessuto da analizzare (LTC, PMA)	Massimo danno	10 Bassissima	3 Molto alta	4	120	Nessuna Azione>
	3 Esecuzione analisi del tessuto corneale (LTC)	Massimo danno	10 Remota	2 Bassa	7	140	CP (Punto Critico)
	4 Registrazione dei dati di analisi tissutale (LTC)	Danno basso	3 Bassissima	3 Bassissima	8	72	Nessuna Azione>
	5 Destino tessuto (idoneo a freddo, coltura, smaltito) (LTC)	Massimo danno	10 Bassissima	3 Altissima	3	90	Nessuna Azione>
	6 Corretto posizionamento (Incubatore/frigoemoteca/rifiuti) (tutti)	Danno minimo	2 Bassissima	3 Certa	1	6	Nessuna azione<
Competenza LTC							
Fase 4 Analisi organocoltura	1 Esecuzione controllo microbiologica cappa (tutti)	Danno moderato a breve termine	6 Moltissimo frequente	9 Quasi certa	2	108	Nessuna Azione>
	2 Esecuzione analisi batteriologica su terreno di coltura (LTC)	Massimo danno	10 Bassa	4 Molto alta	4	160	CP (Punto Critico)
	3 Corretta identificazione del tessuto da analizzare (LTC, PMA)	Massimo danno	10 Bassissima	3 Alta	5	150	CP (Punto Critico)
	4 Esecuzione analisi del tessuto corneale (LTC)	Danno significativo	8 Bassissima	3 Quasi nulla	9	216	CP (Punto Critico)
	5 Registrazione dei dati di analisi tissutale (LTC)	Danno medio	5 Bassa	4 Quasi certa	2	40	Nessuna Azione>
	6 Destino tessuto (perforante, lamellare, smaltimento) (LTC)	Massimo danno	10 Poco Frequente	6 Certa	1	60	Nessuna Azione>
Competenza LTC							
Fase 5 Allocazione	1 Verifica elenco richieste e lista di attesa (DIR, DIT)	Danno medio	5 Impossibile	1 Certa	1	5	Nessuna azione<
	2 Individuare il tessuto più adatto in base alla patologia età (DIR)	Danno significativo	8 Bassissima	3 Molto alta	4	96	Nessuna Azione>
	3 Comunicazione delle caratteristiche tessuto al chirurgo (DIT, SGR)	Nessun danno	1 Remota	2 Nulla	10	20	Nessuna azione<
	4 Registrazione preparazione documentazione imballo (SGR)	Massimo danno	10 Moderata	5 Media	6	300	CP (Punto Critico)
	Competenza DIR						
Fase 6 Invio tessuto	1 Preparazione documentazione accompagnamento tessuto (SGR)	Danno medio basso	4 Moderata	5 Media	6	120	Nessuna Azione>
	2 Preparazione imballo tessuto (SGR, DIT)	Danno invalidante	9 Poco Frequente	6 Alta	5	270	CP (Punto Critico)
	3 Spedizione tramite corriere (prenotazione e consegna) (SGR)	Massimo danno	10 Poco Frequente	6 Media	6	360	CCP (Punto Critico di Controllo)
	4 Follow up (Dati ricevente e trapianto) (SGR)	Danno minimo	2 Bassissima	3 Nulla	10	60	Nessuna Azione>
	5 Gestione eventuale rientro del tessuto (DIT)	Danno significativo	8 Frequente	7 Altissima	3	168	CP (Punto Critico)
	6 Riutilizzo o smaltimento tessuto (DIT)	Danno medio basso	4 Remota	2 Molto alta	4	32	Nessuna Azione>
Competenza DIT							



**Grazie per l'attenzione e  
buon lavoro a tutti**