



# CONVALIDA DELLA STRUMENTAZIONE


Rosanna Carroccia  
Banca Cornee Emilia Romagna

SIBO 26 Maggio 2018

# NORMATIVA E LG CNT

DIRETTIVA 2006/86/CE

**“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”**

	<b>LINEE GUIDA PER IL PRELIEVO, LA PROCESSAZIONE E LA DISTRIBUZIONE DI TESSUTI A SCOPO DI TRAPIANTO</b>	Codifica	LG.Tessuti
		Revisione	
		Data	9/2016
		Pagina	1 di 65

## B.6.2 Attrezzature e reagenti

Tutte le attrezzature e i dispositivi tecnici critici devono essere identificati e validati, periodicamente ispezionati e preventivamente sottoposti a manutenzione conformemente alle istruzioni del fabbricante. Il sistema di gestione delle apparecchiature mira a mantenere costanti nel tempo le caratteristiche e l'affidabilità delle prestazioni delle apparecchiature.

**LINEE GUIDA PER IL PRELIEVO, LA PROCESSAZIONE E LA  
DISTRIBUZIONE DI TESSUTI A SCOPO DI TRAPIANTO  
9/2016**

Approvate dal Centro Nazionale Trapianti, 14 settembre 2016

# CONVALIDA E QUALIFICA



**CONVALIDA** : evidenza documentale in grado di garantire con un elevato livello di certezza che uno specifico processo sia in grado di dar luogo in modo riproducibile a un prodotto conforme alle specifiche e alle caratteristiche qualitative prestabilite

Si applica a processi produttivi, processi diagnostici, saggi analitici

**QUALIFICA**: evidenza documentale che tutti i locali, i sistemi e le apparecchiature che concorrono alla produzione di un prodotto siano adeguatamente installati e funzionino correttamente fornendo i risultati attesi

# ANNEX 15 GMP



EUROPEAN COMMISSION  
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

Medicinal Products – Quality, Safety and Efficacy

 Ref. Ares(2015)1380025 - 30/03/2015

Le norme di buona fabbricazione ( GMP ) affermano: “...E’ requisito di buona fabbricazione individuare le attività di convalida necessarie a dimostrare il controllo degli aspetti critici delle particolari operazioni. I cambiamenti significativi apportati ad impianti, attrezzature e processi, suscettibili di influenzare la qualità del prodotto, dovrebbero essere convalidati. Una procedura di valutazione dei rischi dovrebbe essere utilizzata per determinare lo scopo e l’entità della convalida.”

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

**Annex 15: Qualification and Validation**

# PIANIFICAZIONE DI UNA CONVALIDA

## Analisi dei processi

Fase processo	Locali/aree	Apparecchiature	Sistemi gestionali informatizzati	Materiali	Metodi	Standard operativi	
						Parametri processo	Procedure, piani, altri documenti
1							
2							
3							
4							

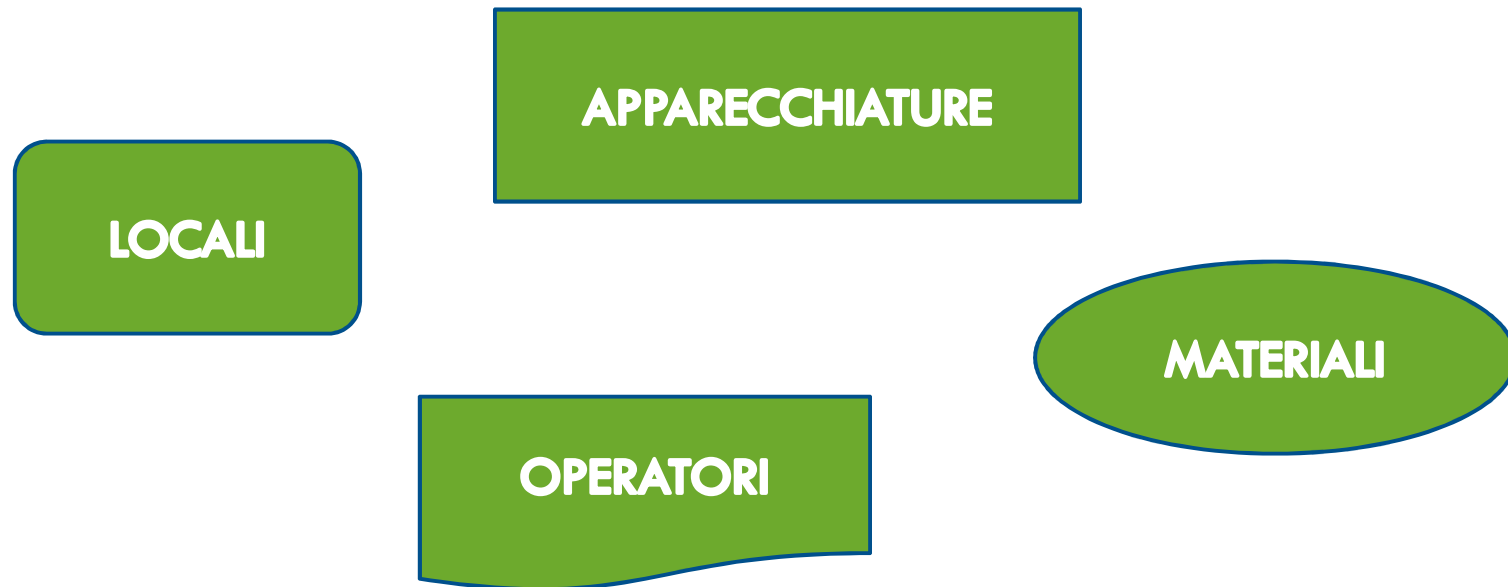
**IPR = GXPXR**

## Identificazione, analisi e valutazione dei rischi

Fase processo	Evento critico	Potenziati effetti	GRAVITÀ	Potenziati cause	PROBABILITÀ	Controlli in essere	RILEVABILITÀ	IPR	Azioni/misure da intraprendere
1. ....	.....	.....		.....		.....			/
2. ....	.....	.....		.....		.....			/
	.....	.....		.....		.....			.....

# COSA QUALIFICARE?

COMPONENTI IDENTIFICATE COME CRITICHE IN  
TERMINI DI IMPATTO SULLA QUALITA' E SICUREZZA  
DEL PRODOTTO



# COSA SPECIFICARE IN UN PIANO DI CONVALIDA?

- Processo da convalidare e razionale
- Analisi dei rischi
- Risultati attesi
- Iter convalida (qualifica locali/aree, apparecchiature, materiali e operatori + convalida sistemi gestionali informatizzati e metodi)
- Standard di riferimento
- Test da eseguire ed eventuali strumenti di misurazione da utilizzare
- Durata del periodo di prova
- Modalità previste per la raccolta/valutazione dei dati
- Gestione di eventuali deviazioni riscontrati durante la prova
- Periodicità prevista per la riconvalida e la riqualificazione delle apparecchiature

# QUALIFICA DELLE APPARECCHIATURE SECONDO GMP

---

## ***Installation qualification (IQ)***

Corretta installazione → Installazione vera e propria  
(fornitore apparecchiatura/ Ing. Clinica)

## ***Operation qualification (OQ)***

Corretto funzionamento → Collaudo funzionale  
(fornitore apparecchiatura/ Ing. Clinica)

## ***Performance qualification (PQ)***

Corretta prestazione → Verifica performances  
(utilizzatore)



# QUANDO SI ESEGUE LA QUALIFICA?

---

- Al momento dell'introduzione (successivamente alle fasi IQ e OQ)
- Ad ogni variazione di utilizzo (ad es.: cambio locali e/o destinazione d'uso)
- Annualmente secondo un piano di convalida predefinito
- Se sottoposto a manutenzione programmata (annuale o semestrale) può essere riqualificato periodicamente (frequenza stabilita dall'utilizzatore)

# PROCESSO OGGETTO DI CONVALIDA: CONGELAMENTO MEMBRANA AMNIOTICA

<b>ANALISI DEL PROCESSO</b>					
	<i>FASE PROCESSO</i>	<i>MATERIALE</i>	<i>APPARECHIATURA</i>	<i>LOCALE</i>	<i>PARAMETRI PROCESSO</i>
1	Disposizione delle provette in congelatore	provette plastica inchiostro pennarello scatola plastica	congelatore -80°C	lab D	T° : -80°C
2	Congelamento provette				
<b>ANALISI E VALUTAZIONE DEI RISCHI</b>					
	<i>FASE PROCESSO</i>	<i>EVENTO CRITICO</i>	<i>POTENZIALI EFFETTI</i>	<i>POTENZIALI CAUSE</i>	
1	Disposizione delle provette in congelatore	Illegibilità codice prodotto	Mancata identificazione del tessuto	Inchiostro non resistente al congelamento	
		Rottura provette	Tessuto non idoneo all'assegnazione	Malfunzionamento congelatore (T° troppo bassa)	
2	Congelamento provette	Scongelamento prodotto	Tessuto non idoneo all'assegnazione	Malfunzionamento congelatore; sistema allarme non funzionante; errata impostazione T°, black out	

# PROTOCOLLO DI CONVALIDA

<b>RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO</b>	<b>PARAMETRO DA MISURARE/CONTROLLARE</b>	<b>VALORE/STANDARD DI RIFERIMENTO</b>	<b>MODALITA' VERIFICA</b>
Mantenimento proprietà del tessuto per il trapianto a temperature definite	Temperatura interna apparecchiatura	-80°C (+/-5°C)	Misurazione della temperatura mediante sonde
Mantenimento dell'integrità delle provette alle condizioni di conservazione definite dal congelatore	Assenza di rottura delle provette	SI	Ispezione visiva
Mantenimento dell'integrità e della leggibilità delle etichette identificative	Assenza di deterioramenti / illeggibilità del codice prodotto	SI	Ispezione visiva
Monitoraggio allarme sonoro	Allarme sonoro inserito e funzionante	SI	Ispezione visiva/prova porta aperta
Monitoraggio allarmi remoti	Avvisi telefonici dal servizio Gruppo Emergenze	SI	Estrapolazione report allarmi fornito dal servizio Gruppo Emergenze

# SEQUENZA PROVE QUALIFICA CONGELATORE -80°C

<b>A</b>	Allestimento del sistema di rilevazione della temperatura: preparazione delle sonde
<b>B</b>	Programmazione della sonda prevedendo un numero minimo di 30 misurazioni in continuo (30 minuti)
<b>C</b>	Posizionamento del materiale fino al raggiungimento del pieno carico consentito dal produttore (si possono usare anche provette piene di soluzione fisiologica)
<b>D</b>	Posizionamento della sonda (non a diretto contatto con il fondo ma posizionata su un blocchetto di polistirolo che la tiene sospesa dal fondo)
<b>E</b>	Raggiungimento della temperatura di conservazione prevista e avvio della sonda
<b>F</b>	Registrazione delle misurazioni in apposite tabelle
<b>G</b>	Valutazione delle singole misurazioni rispetto al valore di riferimento (range: -75°C/-85°C)
<b>H</b>	Verifica dell'integrità delle provette e della leggibilità delle etichette mediante ispezione visiva (tempo 5'')
<b>I</b>	Registrazione del tempo di recupero dopo l'apertura e la chiusura delle ante per un tempo pari a quello di routine per verificare il mantenimento delle prestazioni anche durante le azioni di carico e scarico
<b>L</b>	Verifica dei sistemi di allarme in caso di temperatura fuori range, lasciando l'apparecchiatura aperta per testare la generazione di allarmi e la remotizzazione al GAE ed effettuando il test allarme macchina
<b>M</b>	Registrazione dei risultati delle prove
<b>N</b>	Gestione di eventuali deviazioni

PER I FRIGORIFERI A RIPIANI LE MISURAZIONI SARANNO EFFETTUATE IN 3 POSIZIONI DIVERSE (SUPERIORE, CENTRALE, INFERIORE)

# PROCESSO OGGETTO DI CONVALIDA: CONSERVAZIONE CORNEE

<b>ANALISI DEL PROCESSO</b>					
	FASE PROCESSO	MATERIALE	APPARECHIATURA	LOCALE	PARAMETRI PROCESSO
1	Posizionamento tessuti in incubatore	Liquido di conservazione	Incubatore	Lab B	T: 31°C
2	Conservazione cornee	Tappo silicone Etichetta ID			
<b>ANALISI E VALUTAZIONE DEI RISCHI</b>					
	FASE PROCESSO	EVENTO CRITICO	POTENZIALI EFFETTI	POTENZIALI CAUSE	
1	Posizionamento tessuti in incubatore	Stoccaggio in apparecchiatura errata/ malfunzionante	Tessuto non idoneo all'assegnazione	Errore umano/ malfunzionamento	
		Illeggibilità etichetta ID	Mancata identificazione del tessuto	Inchiostro non resistente alla temperatura dell'incubatore	
2	Conservazione cornee	Non mantenimento della temperatura	Tessuto non idoneo all'assegnazione	Malfunzionamento/ black out	

# PROTOCOLLO DI CONVALIDA

<b>RISULTATI ATTESI PER IL PROCESSO</b>	<b>PARAMETRO DA MISURARE/CONTROLLARE</b>	<b>VALORE/STANDARD DI RIFERIMENTO</b>	<b>MODALITA' VERIFICA</b>
Mantenimento proprietà biologiche a temperature definite	Temperatura interna apparecchiatura	+30°C/+37°C	Misurazione della temperatura mediante sonde
Mantenimento dell'integrità e della leggibilità delle etichette ID	Assenza di deterioramenti / illeggibilità delle etichette	SI	Ispezione visiva
<b>Monitoraggio allarme sonoro</b>	Allarme sonoro inserito e funzionante	SI	Ispezione visiva
<b>Monitoraggio allarmi remoti</b>	Avvisi telefonici dal servizio Gruppo Emergenze	SI	Estrapolazione report allarmi fornito dal servizio Gruppo Emergenze

# SEQUENZA PROVE QUALIFICA INCUBATORE

<b>A</b>	Allestimento del sistema di rilevazione della temperatura: preparazione delle sonde
<b>B</b>	Programmazione della sonda prevedendo un numero minimo di 30 misurazioni in continuo (30 minuti)
<b>C</b>	Posizionamento del materiale fino al raggiungimento del pieno carico consentito dal produttore (si possono usare anche provette piene di soluzione fisiologica)
<b>D</b>	Raggiungimento della temperatura di conservazione prevista e avvio della sonda
<b>E</b>	Registrazione delle misurazioni in apposite tabelle
<b>F</b>	Valutazione delle singole misurazioni rispetto al valore di riferimento (range 30/37°C)
<b>G</b>	Verifica della leggibilità delle etichette mediante ispezione visiva (tempo 5'')
<b>H</b>	Registrazione del tempo di recupero dopo l'apertura e la chiusura delle ante per un tempo pari a quello di routine per verificare il mantenimento delle prestazioni anche durante le azioni di carico e scarico
<b>I</b>	Verifica dei sistemi di allarme in caso di temperatura fuori range, lasciando l'apparecchiatura aperta per testare la generazione di allarmi e la remotizzazione al GAE ed effettuando il test allarme macchina
<b>L</b>	Registrazione dei risultati delle prove
<b>M</b>	Gestione di eventuali deviazioni

# GESTIONI EVENTUALI DEVIAZIONI



**Descrizione deviazione:** assenza di un sistema di allarme sonoro in caso di deviazioni della temperatura rispetto al range consentito

**Risoluzione da adottare:** controllo secondo check list (due volte al giorno) del corretto funzionamento delle apparecchiature destinate alla conservazione

**Descrizione deviazione:** assenza di un monitoraggio remoto della variazione della temperatura rispetto al range consentito

**Risoluzione da adottare:** ampliamento delle rete di allarme remoto già presente e funzionante per frigoriferi e congelatori



# IN SINTESI:

ELABORAZIONE PROCEDURA PER LE ATTIVITA DI CONVALIDA,  
QUALIFICAZIONE E GESTIONE CONTROLLATA DEI CAMBIAMENTI

IDENTIFICAZIONE DEI PROCESSI DA CONVALIDARE

DESCRIZIONE E ANALISI PROCESSI

IDENTIFICAZIONE, ANALISI E VALUTAZIONE DEI RISCHI

PIANIFICAZIONE ATTIVITA' DI CONVALIDA

DEFINIZIONE RISULTATI ATTESI PER I PROCESSI

PIANIFICAZIONE ED EFFETTUAZIONE PROVE AI FINI DELLA  
CONVALIDA

ELABORAZIONE REPORT PROVE DI CONVALIDA

RIESAME FINALE E CONVALIDA PROCESSO

*QUALIFICAZIONE LOCALI,  
APPARECCHIATURE, MATERIALI,  
PERSONALE*

*CONVALIDA SISTEMI GESTIONALI  
INFORMATIZZATI E METODI*

*DESCRIZIONE EVENTUALI DEVIAZIONI  
RISCONTRATE E RELATIVE AZIONI  
AVVIATE*

