



# VI CORSO SIBO

Genova, 21 Aprile 2012

## Progettazione per la qualità

Dr. Claudio Giannarini



# Piccola cronistoria.....

- Nel 2010 durante l'audit per la certificazione ISO, ci hanno chiesto di inserire il punto 7.3 della norma, ovvero la progettazione;
- Ci abbiamo pensato un po' e abbiamo deciso di provare a progettare un DM in modo da unire per così dire "l'utile al dilettevole";
- Abbiamo deciso di provare ad impostare la progettazione senza nessuna consulenza per vedere il grado di fattibilità del progetto.

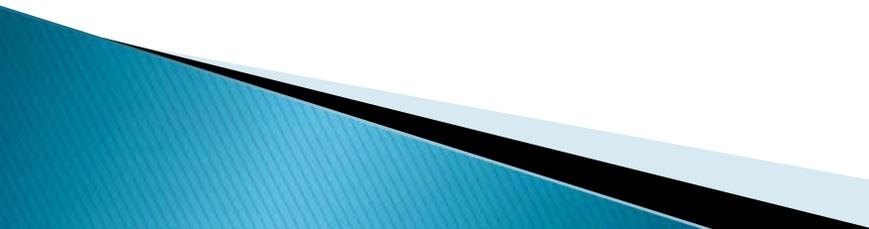
..... E questi sono i risultati .....



# Prima di tutto le norme

- UNI EN ISO 9001;
- Direttiva 93/42/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici;
- UNI EN ISO 13485 Dispositivi medici – Sistemi di gestione qualità;
- UNI CEI EN ISO 14971 Dispositivi medici – Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici.

Non ci sono grandissime differenze tra la ISO 9001 e la ISO 13485



# La Direttiva 93/42/CEE definisce i dispositivi medici

Qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento, e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo :

- di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;
- di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;
- di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;
- di intervento sul concepimento,

il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi

## La direttiva 93/42/CEE non si applica a:

- Dispositivi per diagnosi in vitro
  - Dispositivi impiantabili attivi (98/385)
  - Medicinali (65/65) e cosmetici (76/768)
  - Sangue umano e derivati
  - Organi, tessuti o cellule di origine umana o animale
- 

# Differenze tra ISO 9001 ed ISO 13485

## UNI EN ISO 13485 Dispositivi medici Sistemi di gestione qualità Requisiti per scopi regolamentari

(in blu differenza dalla ISO 9001 in testo normale norma ISO 9001)

### 7.3 Progettazione e sviluppo

#### 7.3.1 Pianificazione della progettazione e dello sviluppo

*L'organizzazione deve predisporre procedure documentate per la progettazione e lo sviluppo.*

L'organizzazione deve pianificare e tenere sotto controllo la progettazione e lo sviluppo del prodotto.

Durante la pianificazione della progettazione e dello sviluppo l'organizzazione deve stabilire:

a) le fasi della progettazione e dello sviluppo,

*b) le attività di riesame, di verifica, di convalida e di trasferimento della progettazione (vedere nota) adatte per ogni fase di progettazione e di sviluppo, e*

c) le responsabilità e l'autorità per la progettazione e lo sviluppo.

L'organizzazione deve gestire le interfacce tra i diversi gruppi coinvolti nella progettazione e nello sviluppo per assicurare comunicazioni efficaci e chiara attribuzione di responsabilità.

*Gli elementi in uscita dalla pianificazione devono essere documentati e aggiornati, come appropriato, con il progredire della progettazione e dello sviluppo (vedere 4.2.3).*

*Nota Le attività di trasferimento della progettazione durante il processo di progettazione e sviluppo assicurano che gli elementi in uscita dalla progettazione e sviluppo siano verificati come idonei per la produzione prima di diventare le specifiche finali di produzione.*

# La bibliografia ....

Biomaterials. 2010 Jan;31(2):216-25. Epub 2009 Sep 24.

**Preservation, sterilization and de-epithelialization of human amniotic membrane for use in ocular surface reconstruction.**

Riau AK, Beueman RW, Lim LS, Mehta JS.

Dev Ophthalmol. 2009;43:97-104. Epub 2009 Jun 3.

**Preparation and preservation of amniotic membrane.**

Dekaris I, Gabrić N

Expert Rev Med Devices. 2005 Mar;2(2):153-60.

**Preparation, indications and results of human amniotic membrane transplantation for ocular surface disorders.**

Alió JL, Abad M, Scorsetti DH.

Cell Tissue Bank. 2004;5(1):45-56.

**The influence of different preservation and sterilisation steps on the histological properties of amnion allografts--light and scanning electron microscopic studies.**

von Versen-Höynck F, Syring C, Bachmann S, Möller DE.

Indian J Ophthalmol. 2002 Sep;50(3):227-31.

**Preparation of amniotic membrane for ocular surface reconstruction.**

Madhavan HN, Priya K, Malathi J, Joseph PR.

J Fr. Ophthalmol. 2000, 23, 7, 729-734

**Technique de prélèvement et de préparation des membrane amniotiques.**

Frank O, Descargues G, Menguy E, Courville P, Martin J, Brasseur G, Muraine M.

J Fr Ophtalmol. 2000 Sep;23(7):729-34.

**Technique of harvesting and preparation of amniotic membranes.**

[Article in French]

Franck O, Descargues G, Menguy E, Courville P, Martin J, Brasseur G, Muraine M.

J Pak Med Assoc. 1996 Jun;46(6):126-8.

**Method of obtaining and preparation of fresh human amniotic membrane for clinical use.**

Ganatra MA, Durrani KM.

Surgery. 1984 May;95(5):580-5.

**Preparation of amniotic membranes for surgical use with antibiotic solutions.**

Gannaway WL, Barry AL, Trelford JD.

# La soluzione con antimicrobici in progetto ha la seguente composizione:

- Amfotericina B in conc. finale 2,5 µg/ml,
- Penicillina G in conc. finale 10 U/ml o 6 µg/ml (1.000.000 U.I. = 600 mg.),
- Streptomicina solfato in conc. finale 100 µg/ml
- Neomicina solfato in conc. finale 10 µg/ml

In soluzione fisiologica iniettabile



**Abbiamo quindi prodotto un file in excell che contiene tutte le parti relative alla progettazione secondo ISO 13485 con una serie di sezioni:**

<b>INFORMAZIONI SUL PROGETTO</b>					
<b>N° Progetto</b>	<b>Titolo progetto</b>	<b>Input</b>	<b>Contesto</b>	<b>Riferimenti bibliografici</b>	<b>Utilizzo (destinazione d'uso)</b>

<b>ANALISI DI FATTIBILITA'</b>					
<b>Responsabilità</b>	<b>Valutazione Analisi</b>	<b>UO partecipanti</b>	<b>Data Pianificazione</b>	<b>Data inizio</b>	<b>Data termine</b>

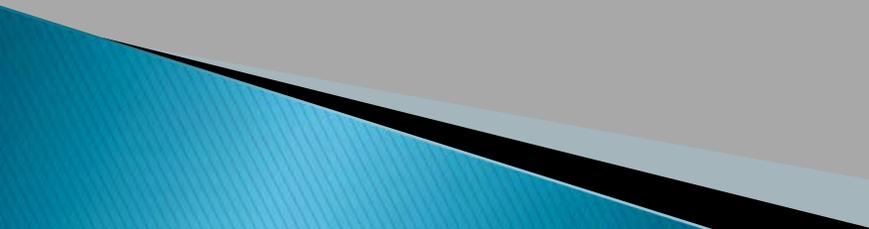
<b>STESURA PROGETTO</b>						
<b>Fasi</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Indicatori</b>	<b>Requisiti funzionali, prestazionali e di sicurezza</b>	<b>Elaborati prodotti</b>	<b>Analisi gestione dei rischi</b>	<b>Team progettuale</b>

<b>RIESAME RISCHI</b>	<b>VERIFICA PROGETTAZIONE</b>					
<b>Riesame dei requisiti gestione dei rischi</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>data pianificata</b>	<b>data effettiva</b>	<b>Analisi Verifica</b>	<b>Indicatori di verifica</b>	<b>Richiesta di modifiche</b>

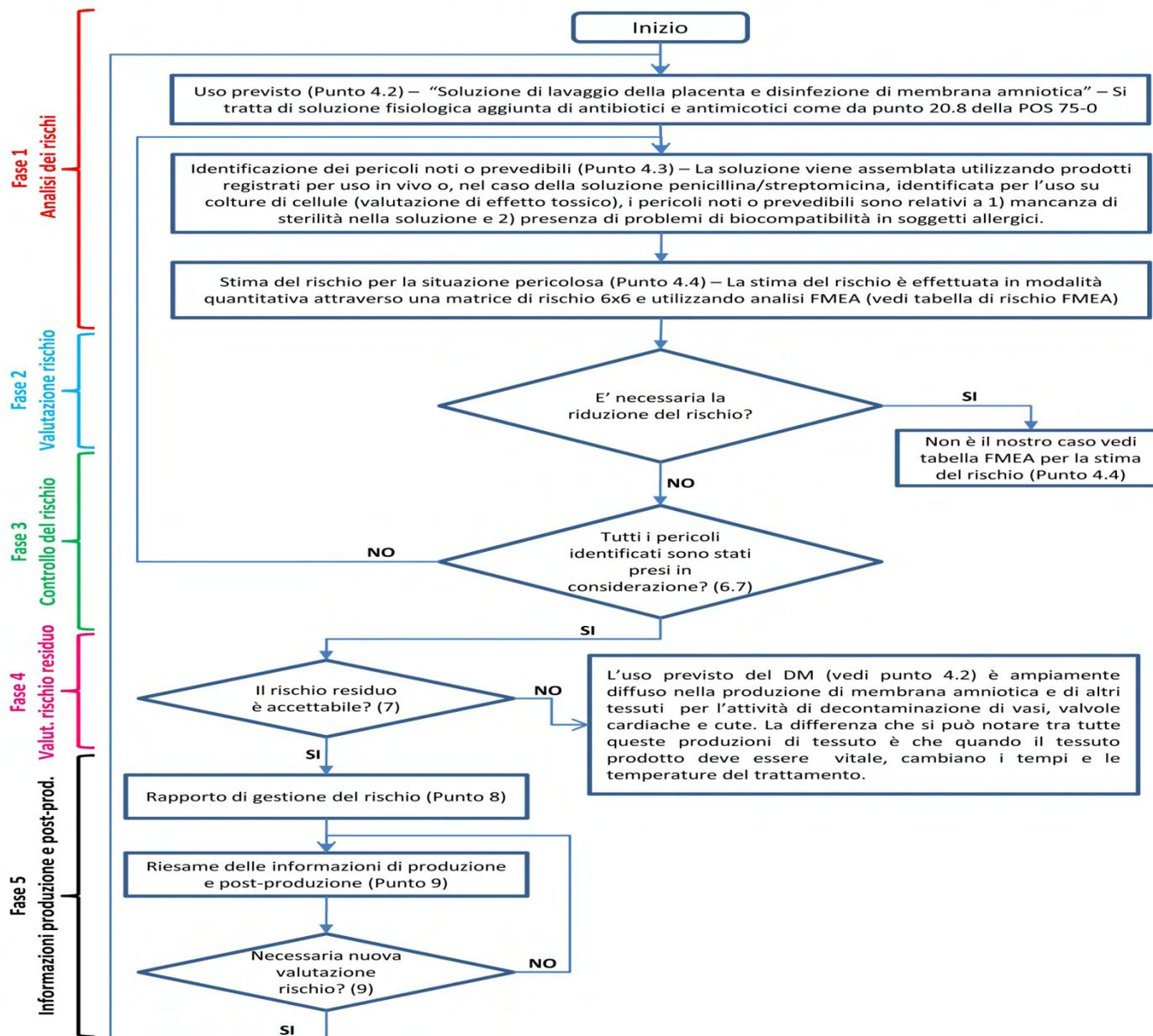
<b>RIESAME PROGETTAZIONE</b>							
<b>Responsabilità (DIR)</b>	<b>Analisi Riesame</b>	<b>Data pianificata</b>	<b>Data effettiva</b>	<b>Conformità</b>	<b>Richiesta di modifiche</b>	<b>Analisi indicatori</b>	<b>Commenti all'analisi</b>

<b>CONVALIDA PROGETTAZIONE (TERMINE PROGETTO)</b>						<b>Data termine</b>
<b>Data</b>	<b>Prove effettuate sul prodotto</b>	<b>Valutazione prestazioni</b>	<b>Validazione</b>	<b>Commenti</b>	<b>Richiesta di modifiche</b>	

E siamo passati allo studio  
dell'analisi dei rischi secondo  
ISO 14971



# Attività di gestione rischio applicata alla produzione di soluzione con antimicrobici



# Piano di gestione di rischio

Piano di gestione di rischio (Soluzione di lavaggio placenta con antimicrobici)

## Piano di gestione di rischio (Soluzione di lavaggio placenta con antimicrobici)

### Punto 3.4 e All. A 2.3.4) della norma UNI CEI EN ISO 14971:2009

1. Scopo e campo di applicazione
  - 1.1. Elementi del processo di gestione del rischio
    - Controllo progettazione e sviluppo (ISO 13485)
    - Controllo caratteristiche (validazione ISO 13485)
    - Controllo caratteristiche che potrebbero avere un impatto sulla sicurezza (App. C UNI 14971)
    - Identificazione dei pericoli noti e prevedibili (vedi Schema attività gestione rischio, Fase I Analisi dei rischi e punto C.2.2 Sviluppo Appendice C UNI 14971)
    - Stima del rischio per la situazione pericolosa (vedi tabella Risk FMEA)
    - Valutazione del rischio e accettabilità del rischio (vedi tabella Risk FMEA, vedi altri prodotti simili presenti sul mercato)
2. Allocazione delle responsabilità
3. Requisiti per il riesame delle attività di gestione del rischio
4. Criteri per l'accettabilità del rischio
5. Attività di verifica
6. Indicazioni e modo di utilizzo

**Tabella FMEA (Matrice semi-quantitativa della Stima del Rischio)**

gravità	36	72	108	144	180	216
	25	50	75	100	125	150
	16	32	48	64	80	96
	9	18	27	36	45	54
	4	8	12	16	20	24
	1	2	3	4	5	6
probabilità	rilevabilità					

Gravità		Probabilità		Rilevabilità	
1	Nessun danno	1	Nessuna probabilità	1	Altissima probabilità di essere rilevato
2	Minimo danno	2	Bassissima probabilità	2	Alta probabilità di essere rilevato
3	Moderato danno a breve	3	Bassa probabilità	3	Media probabilità di essere rilevato
4	Significativo danno	4	Media probabilità	4	Moderata probabilità di essere rilevato
5	Danno permanente	5	Alta probabilità	5	Bassa probabilità di essere rilevato
6	Decesso	6	Altissima probabilità	6	Remota probabilità di essere rilevato

**Legenda**

Rischio inaccettabile
Riduzione del rischio
Rischio trascurabile

FASE PREPARATORIA		Gravità	Probabilità	Rilevabilità	Totale
1	Scongelo e disinfezione flaconi di Penicillina/Streptomycina/Amfotericina B	1 Utilizzo bagno termostatico con temperatura non adeguata. (Controlli microbiologici a valle)	2 La temperatura/tempo di scongelamento possono danneggiare la preparazione	1 Il bagno termostatico impostato a temperature superiori a 56°C (Temperatura alla quale si denaturano le proteine) è facilmente visibile	2
2	Aliquota della soluzione di Penicillina/Streptomycina/Amfotericina B in flaconi sterili e ricongelamento	1 Nessun danno	1 Nessuna probabilità	1 Altissima probabilità di essere rilevato	1

FASE OPERATIVA		Gravità	Probabilità	Rilevabilità	Totale
1	Scongelo della soluzione 100x di Penicillina/Streptomycina/Amfotericina B	1 Utilizzo bagno termostatico con temperatura non adeguata. (Controlli microbiologici a valle)	2 La temperatura/tempo di scongelamento possono danneggiare la preparazione	1 Il bagno termostatico impostato a temperature superiori a 56°C (Temperatura alla quale si denaturano le proteine) è facilmente visibile	2
2	Pesa dell' aliquota di Neomicina solfato	4 In caso vi sia un eccesso di neomicina tale da provocare danno tossico al tessuto.	2 Errore nella pesata al massimo 1 gr. poiché la quantità di sostanza è facilmente visibile.	2 La rilevabilità è in funzione soprattutto della esperienza dell'operatore, si ritiene che l'esecuzione di alcune pesate sia sufficiente per ridurre la rilevabilità ai primi 2 punti della tabella "Rilevabilità".	16
3	Ricostituzione della Neomicina solfato	4 In caso vi sia un eccesso di neomicina tale da provocare danno tossico al tessuto.	1 Nessuna probabilità	1 Altissima probabilità di essere rilevato	4
4	Aggiunta Penicillina/Streptomycina/Amfotericina B	1 Nessun danno	1 Nessuna probabilità	1 Altissima probabilità di essere rilevato	1
5	Aggiunta Neomicina solfato	1 Nessun danno	1 Nessuna probabilità	1 Altissima probabilità di essere rilevato	1

**Gravità**

1	Nessun danno	Nessun danno per il ricevente.
2	Minimo danno	E' sufficiente la terapia normale post intervento
3	Moderato danno a breve	E' necessaria terapia specifica
4	Significativo danno	E' necessaria terapia specifica e/o nuovo intervento chirurgico
5	Danno permanente	Nonostante la terapia e/o intervento resta una limitazione anatomica e/o funzionale
6	Decesso	Decesso del paziente

**Probabilità**

1	Nessuna probabilità	E' escluso che l'evento possa avvenire
2	Bassissima probabilità	Probabilità > di 1 evento ogni 100,000
3	Bassa probabilità	Probabilità > di 1 evento ogni 10,000
4	Media probabilità	Probabilità > di 1 evento ogni 1.000
5	Alta probabilità	Probabilità > di 1 evento ogni 100
6	Altissima probabilità	Probabilità > di 1 evento ogni 10

**Rilevabilità**

1	Altissima probabilità di essere rilevato	L'evento è rilevato subito dopo che si è verificato
2	Alta probabilità di essere rilevato	L'evento è rilevato dopo controlli eseguiti nella procedura di preparazione
3	Media probabilità di essere rilevato	L'evento è rilevato durante le procedure di controllo post procedurali.
4	Moderata probabilità di essere rilevato	L'evento è rilevato dopo che le procedure di validazione sono state eseguite.
5	Bassa probabilità di essere rilevato	L'evento è rilevato dopo reazione avversa.
6	Remota probabilità di essere rilevato	Non c'è apparente relazione tra l'evento e reazione avversa nel ricevente.

**Per quanto riguarda i farmaci indicati, le precauzioni d'uso (Vedi “Effetti indesiderati da farmaci”) indicano i seguenti limiti:**

1. Amfotericina B, nell'avvertenza d'uso è indicato che in nessun caso si deve superare un dosaggio giornaliero totale di 1,5 mg/kg di peso corporeo, nel nostro caso la concentrazione residua corrisponde a 0.0006 mg.
2. Streptomicina solfato, è necessario evitare dosi superiori a 100 gr., nel nostro caso la concentrazione residua corrisponde a 0.03 mg.
3. Penicillina G (Benzilpenicillina), sono indicati effetti indesiderati dopo somministrazione di almeno 1.000.000 U.I. per via sistemica corrispondenti a 600 mg., nel nostro caso la concentrazione residua corrisponde a 0.002 mg.
4. Neomicina, la dose limite è indicata in 1 gr./die per applicazioni locali, nel nostro caso la concentrazione residua corrisponde a 0.003 mg. in unica somministrazione.

# Effetti indesiderati da farmaci

Azioni prevedibili  
Azioni imprevedibili  
Interazioni  
Precauzioni d'uso

## **Pietro Benigno**

Professore Ordinario di Farmacologia a r.,  
Direttore Istituto di Farmacologia,  
Università degli Studi, Palermo

## **Bruno Tartaglino**

Primario di Medicina Generale  
Azienda ospedaliera ASL n. 6  
Ospedale Civile di Ciriè - Torino

## **Enzo Aluffi**

Dirigente medico di I livello,  
Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso,  
Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino



*C.G. Edizioni  
Medico  
Scientifiche*

**Wyeth**



**TIME SCIENCE**  
INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHER

# Classi di rischio dei DM

- Classe I
- Classe IIa
- Classe IIb
- Classe III

## **Classe I:**

Maggior parte dei dispositivi non invasivi, alcuni invasivi e lo strumentario chirurgico riutilizzabile

## **Classe IIa:**

Prodotti sia invasivi che non invasivi, generalmente utilizzati per tempi limitati.

## **Classe IIb:**

Prodotti invasivi di tipo chirurgico, dispositivi per contraccezione se non impiantabili

## **Classe III:**

dispositivi invasivi destinati ad essere utilizzati a contatto diretto con il cuore, il sistema circolatorio o il sistema nervoso centrale, dispositivi destinati ad avere un effetto biologico o ad essere riassorbiti

## **CRITERI DI CLASSIFICAZIONE**

E' un DM a breve termine (durata < 30 gg.), non è invasivo , non è strumento chirurgico, non è DM attivo, non è DM attivo terapeutico, non è DM destinato alla diagnosi , non è applicabile a Sistema circolatorio centrale, né a Sistema nervoso centrale.

### **CLASSIFICAZIONE 1. Dispositivi non invasivi**

#### **1.4. Regola 4**

Tutti i dispositivi non invasivi in contatto con la pella lesa: (nel caso si voglia assimilare l'apposizione di m.a alla superficie oculare lesa) si potrebbe prendere in considerazione il punto 3 che recita:“rientrano nella classe IIa in tutti gli altri casi, ivi compresi i dispositivi destinati principalmente a tenere sotto controllo il microambiente di una ferita.”

#### **Regole speciali**

##### **4.1 Regola 14**

Tutti i dispositivi che comprendono come parte integrante una sostanza la quale, qualora utilizzata separatamente, possa essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 della direttiva 65/65/CEE e che possa avere un effetto sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo, rientrano nella classe III.

# Fascicolo tecnico di dispositivo

- Descrizione del prodotto;
- Destinazione d'uso e informazioni all'utilizzatore
- Regole di classificazione applicate e classe di rischio risultante;
- Requisiti essenziali e dichiarazione di conformità (tabella di relazione tra requisiti essenziali e norme applicate)
- Documento di analisi dei rischi;
- Report di prova e ciclo produttivo

Il Fascicolo tecnico è necessario per permettere all'organo Notificato il controllo sul DM. Al fascicolo tecnico possono essere allegati tutti i documenti che si reputano necessari per definire tutte le informazioni utili al controllo.

# Conclusioni

- La progettazione è possibile ma la consulenza sembra necessaria;
- I prodotti che noi utilizziamo sembra siano in una grey zone rispetto a quanto indicato nella Direttiva 93/42/CEE;
- E' necessaria una raccomandazione della Società al CNT perché prenda in considerazione questo tipo di classificazione;
- Il rischio è quello di avere in commercio prodotti non sempre adatti alle procedure ma comunque classificati come DM e ad alto costo;
- E' opportuno che le Banche mettano a disposizione tutte le informazioni necessarie (team di progettazione? Esempi di progettazione già fatti? .....).

# Considerazione finale

Validazione è un termine italiano per 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.

Alla fine di questo percorso ci chiediamo quindi se sia necessario approcciare un processo di progettazione come quello relativo ai DM o se non sia sufficiente un percorso di validazione di processo così come indicato in GMP o in ISO per poter disporre di soluzioni e reagenti “per uso in eye banking”?

..... attendiamo risposta



The end (finally  
.....)

