

Esperienze nella convalida dei sistemi di automazione

Il contributo delle esperienze nell'industria farmaceutica per il controllo dei sistemi di automazione applicato a tutto il ciclo di vita

Carlo A. Bestetti, Validation Consultant & Project Manager, European Pharmaceutical group, mi-services

Qualificazione dei sistemi produttivi. La norma tecnica è un «documento che ha lo scopo fondamentale di rendere trasparenti gli scambi» e che «può raggiungere questo scopo unificando e definendo termini o simboli, caratteristiche o prestazioni, procedure o comportamenti» (Giacomo Elias, presidente dell'Uni). Spinti da diverse esigenze, molti settori si sono mossi ponendosi obiettivi analoghi di conformità e idoneità, avendo come riferimento la rispondenza alle specifiche. Tutti conoscono le norme Uni En Iso 9000; la 626 o la direttiva macchine; le Iso 14000 per la gestione dell'ambiente e molte altre che devono il loro successo alla volontà di definire politiche e obiettivi conformi. Tra i settori che si sono mossi da tempo il farmaceutico costituisce un esempio trainante.

Ambienti, impianti e macchine destinati alla produzione farmaceutica devono essere realizzati con la necessaria accuratezza; la qualità del prodotto finale può essere infatti compromessa se per la lavorazione vengono utilizzati strumenti produttivi non adeguati. Tale requisito è richiesto da tutte le norme di Buona Fabbricazione; ad esempio FDA (la Food and Drug Administration statunitense) CFR 21, parte 211 C e D; Norme Cee Rif. 237. Cerchiamo di vederne alcuni punti cardine. Con il termine «Qualificazione» si intende l'azione consistente nel dimostrare che una data attrezzatura funziona correttamente e consente di ottenere i risultati previsti. La convalida del processo produttivo è stata definita nel 1987 da FDA come «la dimostrazione documentata che assicura, con un elevato grado di certezza, che uno specifico processo permette di ottenere in modo costante e ripetitivo un prodotto che risponda alle sue specifiche e caratteristiche qualitative predefinite». Dunque la definizione di convalida implica un'evidenza documentale che, applicata ai sistemi che abbiano ele-

menti di criticità, comporta la raccolta o stesura di un insieme di documenti preparati utilizzando come riferimento le Gamp (*Good automated manufacturing practice*) (Tavola 1). Nello sforzo di armonizzazione si tiene in considerazione la direttiva Ce 356 come chiarito nella guida europea alla Gmp (*Good manufacturing practice*) che include l'Annesso 11 «Computerised Systems», e in particolare il punto 2 (la convalida e il ciclo di vita) e il punto 5 (garanzia della qualità nel software) per lo sviluppo e la convalida di sistemi. I sistemi progettati e realizzati in questo modo comunemente soddisfano i requisiti della guida Ce e questo approccio è generalmente accettato anche da FDA. Si parte da un sistema formale di gestione del fornitore dello sviluppo, della fornitura e della manutenzione del sistema d'automazione. La rispondenza a questo sistema di gestione da parte del fornitore dà luogo alla produzione di un sistema e del suo corredo documentale, tale da permettere che l'intero sistema possa essere accettato e convalidato dall'utilizzatore. La convalida del sistema è responsabilità dell'utilizzatore e si ottiene espletando le attività definite in un piano di convalida che è costruito attorno ad un «System life cycle» che definisce e raccoglie in tutti i passi significativi. L'utilizzatore completa le attività di convalida scrivendo un rapporto che documenta che tutte le attività identificate nel piano di convalida sono state eseguite in accordo alla metodologia dichiarata e che i risultati sono accettati. L'approccio si basa sull'idea della convalida prospettiva seguendo un modello che copra il ciclo di vita. L'eventuale uso per la convalida retrospettiva di sistemi esistenti è affrontata caso per caso in funzione dello stato della documentazione dei sistemi esistenti. L'ambiente esterno e le rela-

Tavola 1. Good automated manufacturing practice.

Gamp è la guida di convalida per i sistemi di automazione nell'industria farmaceutica. Nato come risposta ad esigenze di normazione locali, ha presto acquisito una valenza internazionale. La guida definisce le procedure da seguire, la documentazione raccomandata, la terminologia ed i metodi operativi che i fornitori di sistemi d'automazione dovrebbero seguire per permettere agli utilizzatori di tali sistemi di convalidarli e mantenerli. I sistemi a cui si fa riferimento sono in genere quelli che abbiano elementi di criticità in campi applicativi regolamentati dalla Fda, ma i riferimenti ad altre normative (quali ad esempio la Iso 9000-3) sono sempre più frequenti.

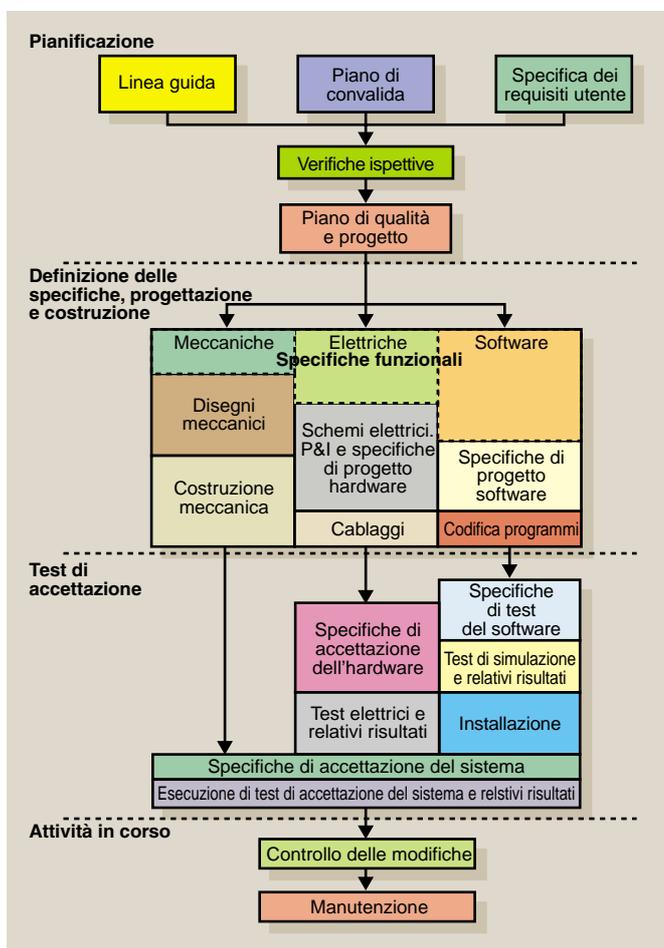


Fig. 1. La documentazione del ciclo di vita (SLC) di un sistema di automazione.

tive procedure operative (sicurezza, accessi, backup and recovery) sono altri argomenti che hanno una rilevanza specifica e devono essere valutati in riferimento alle peculiarità applicative. Pur essendo l'approccio generale valido per tutti i tipi di sistemi d'automazione, è opportuno, di volta in volta, riconoscere significative distinzioni tra differenti tipi di sistemi; in particolare per i sistemi «embedded» (a corredo di macchine ed apparecchiature quali autoclavi o linee di riempimento) e sistemi con calcolatore «stand alone» (quali sistemi di magazzino, di laboratorio e di controllo distribuito). Ne possono conseguire cicli di vita distinti per tener conto di tali differenze. Poiché poi non tutte le attività usuali si applicano a tutti i casi, l'utilizzatore è invitato a esplicitare le attività richieste, gli standard di riferimento e le responsabilità relative in un piano di convalida presentato al fornitore. I dettagli sono poi concordati tra le parti. Occorre riconoscere che non c'è un solo metodo in grado di far ottenere l'obiettivo.

La «Food and Drug Administration» è una delle più antiche e rispettate organizzazioni (di difesa del consumatore) con la missione di promuovere e proteggere la salute pubblica affinché sul mercato arrivino e vengano mantenuti prodotti sicuri ed efficaci. Le «regole» emesse da FDA hanno valore di legge negli Stati Uniti d'America e sono da tempo assunte come riferimento anche in altri Paesi. A queste ci si riferisce quando si parla di «Regulation» per prodotti destinati al mercato Usa.

Il ciclo di vita del sistema (SLC). Le metodologie e linee guida più diffuse si basano sul ciclo di vita del sistema (SLC o *System Life Cycle*) che può avere forme e modi diversi (fig. 1). Tutti i sistemi dovrebbero seguire questa metodologia di sviluppo; il condizionale diventa una raccomandazione per applicazioni in ambito farmaceutico che possano influenzare la qualità del prodotto. La metodologia è in atto da anni per le applicazioni più critiche e si è evoluta per coprire le crescenti necessità del settore.

Procedure di sviluppo, linee guida e procedure di «Change control» sono i punti di riferimento iniziali ed imprescindibili per intraprendere lo sviluppo di un nuovo sistema di automazione da utilizzare per operazioni soggette a regolamentazione. Si applica anche alla manutenzione del sistema e vale sia per un nuovo sistema sia per la modifica di un sistema esistente. Le stesse procedure e linee guida devono essere

soggette a manutenzione, archiviate e registrate secondo regole predefinite. Mantenere la documentazione del sistema in uno stato di pronta disponibilità, completezza e allineamento allo stato di vita del sistema è una delle chiavi per il successo della convalida. Si parla di ciclo di vita perché si tengono in considerazione tutte le fasi, dal momento della definizione dei requisiti alla dismissione del sistema. Il buon senso e l'esperienza aiutano, come sempre, a dare il peso più equilibrato possibile ad ogni fase, tenendo conto di quanto suggerito dall'esperienza sia del produttore del farmaco sia del

fornitore del sistema. Non è cioè necessario discostarsi dalle regole di buona ingegneria/Good Engineering Practice. La differenza sostanziale sta nel fatto che, quando si parla di convalida, le regole non sono più facoltative e si applicano a tutte le fasi. Non si richiede dunque di «inventare» un modo diverso di progettare, sviluppare, installare, testare e mantenere, ma di dare evidenza al processo sistematico di verifica della realizzazione, installazione, collaudo e mantenimento in efficienza che qualunque buon professionista mette in atto nella sua quotidiana attività. L'efficace integrazione tra le metodologie e le metodologie di convalida è uno dei segreti del successo di una buona convalida. Ne consegue che la collaborazione tra fornitore e utilizzatore, nonché le capacità del team di progetto portano a definire i dettagli operativi più ade-

L'efficace integrazione, esistente tra metodologie e metodologie di convalida, risulta essere uno dei principali segreti del successo di una buona convalida.

Progettazione e manutenzione in sinergia. Una delle domande più frequenti nelle discussioni sulla convalida dei sistemi è «fino a che livello è necessario spingere la qualificazione?». Una risposta a questa domanda si trova nella valutazione del rischio, uno degli argomenti emergenti discusso già in occasione della presentazione della versione 3.0 della guida Gamp. Se si esagera nella estensione si sprecano risorse; se si sotto dimensiona lo sforzo di convalida si rischia di andare incontro a inadempienze che comporteranno successivamente extra costi. In entrambi i casi si hanno costi e ritardi che avrebbero potuto essere contenuti. Il giusto taglio enfatizza le necessità del progetto e del sistema e rende la convalida un'attività a valore aggiunto. La soluzione consiste nell'identificare gli aspetti rilevanti nelle prime fasi progettuali e nel gestirli di conseguenza, concentrando gli sforzi di convalida laddove sono più necessari, pur mantenendo il giusto livello di «good engineering practice and maintenance» in tutti gli altri aspetti. Le statistiche sui problemi che rallentano lo sviluppo di un progetto evidenziano come la maggior parte delle difficoltà siano dovute alla errata gestione del progetto, lasciando in minoranza le cause dovute a ragioni tecniche. Occorre dunque che il processo di analisi comprenda almeno due fasi: l'individuazione degli aspetti critici del sistema e dei possibili rischi ad essi legati. L'ultimo atto dell'attività di qualificazione consiste nel verificare che il programma di manutenzione sia attivo secondo procedure definite. L'attività di manutenzione si innesta

poi su sistema che è stato definito in tutte le fasi della sua vita, tenuto sotto controllo in ogni suo cambiamento. L'incommensurabile vantaggio, dal punto di vista manutentivo è che l'approccio raccoglie tutte le informazioni su tutti i passi significativi e quindi la documentazione di convalida costituisce una fonte preziosa e vitale per le successive fasi di gestione della manutenzione. Non solo il manutentore sa dove trovare le informazioni, ma sa che queste sono sicure, complete e aggiornate (Tavola 2).

Conclusioni. In pochi anni dall'uscita della prima bozza la linea guida per i fornitori dei sistemi d'automazione nell'industria farmaceutica (Gamp) si è consolidata in un documento che ora ha raggiunto la quarta edizione e costituisce un riferimento per le applicazioni di automazione nel settore. È il risultato di un'armonizzazione di intenti che, partendo da un ambito nazionale britannico, ha coinvolto e raccolto le osservazioni provenienti da tre continenti (Europa America e Australia) per arrivare ad essere utilizzato word-wide per conciliare la sfida delle nuove tecnologie con le esigenze operative. È comunque opportuno chiarire che certificare e convalidare non significa snaturare il modo di operare in un'azienda ma, al contrario, documentarlo, renderlo trasparente, gettando le basi per un suo miglioramento. Il processo di convalida, per poter fornire le indicazioni che il sistema ed i suoi componenti operino continuamente come specificato, richiede una documentazione accurata. Ovvio conseguenza è che le attività che portano alla convalida partono dalla corretta interpretazione delle problematiche del cliente per arrivare alla raccolta della documentazione richiesta, allo sviluppo dei protocolli, al coordinamento delle attività inerenti la convalida, allo sviluppo di un approccio sistematico alle attività di convalida permanente all'interno dell'azienda. Nell'ambito di questo articolo ci siamo limitati ai principi per illustrare l'approccio, le implicazioni e i vantaggi che ne derivano con riferimento a tutto il ciclo di vita di ogni unità. ■



L'Autore

Carlo A. Bestetti, esperienza nei settori della meccanica, dell'elettronica, della petrolchimica, dell'energia, del farmaceutico, maturata lavorando in società di ingegneria, di produzione, di manutenzione, di conduzione impianti, di servizi di convalida. Studi classici, laurea in ingegneria meccanica presso il Politecnico di Milano, indirizzo impiantistico, approfondimento su «calcolatori di processo», con tesi su «Gestione integrata di uno stabilimento petrolchimico», sviluppata presso la Montecatini Edison spa. Si è occupato di progettazione per automazione pneumatica nel Gruppo Norgren, UK; di automazione con calcolatore nel Gruppo S.I.R. di Strumentazione e Controllo avanzato di processo in Snamprogetti. Ha curato progetti innovativi per sistemi industriali, per Health Care Automation e per Public Utilities nel Gruppo Philips. Membro attivo del G.I.S.I. e dell'Ispe. È consulente per progetti di convalida per piccole, medie e grandi aziende nazionali e internazionali.