

La gestione delle deviazioni nella produzione dei farmaci

Sul numero 1/2010 abbiamo parlato dell'analisi del rischio e delle sue applicazioni nel settore farmaceutico. Sempre prendendo come riferimento la Linea Guida AFI sulle Buone Pratiche di Fabbricazione, parleremo ora delle deviazioni nelle produzioni farmaceutiche, illustrando i principi da tener presente in questo tipo di applicazione

Parole chiave: Definizione di deviazione • Classificazione delle deviazioni • Pianificazione gestione delle deviazioni • Analisi albero dei guasti

L. Sabatini
Lesatec Srl (Opera - Milano)

Introduzione

Per parlare di deviazioni occorre per prima cosa stabilire cosa esse siano.

Per questo fine ci vengono incontro alcune pubblicazioni e norme che chiariscono il problema:

ISO 9000:2005; 21CFR 820.3 q;

mancato soddisfacimento di un requisito.

Quality Systems Approach to pharmaceutical cGMP Regulations, settembre 2006:

Dato o risultato al di fuori dell'intervallo di accettabilità stabilito.

Difetto in una caratteristica, un parametro di processo, una specifica di prodotto o una procedura che rende la qualità di un prodotto inaccettabile o non determinabile, comunque non in accordo con i requisiti richiesti.

Essa può essere riferita anche come:

- Non Conformità
- Difetto
- Discrepanza
- Fuori specifica.

In generale una deviazione può essere definita come una difformità di un prodotto, di un processo o di un suo parametro, da uno standard prefissato.

In linea di principio possono esistere anche *deviazioni pianificate* ovvero deviazioni temporanee, predefinite ed autorizzate, da utilizzare esclusivamente in condizioni di emergenza o in fase di modifiche di processi. Un esempio pratico può essere rappresentato dall'utilizzo di materia prima proveniente, per problemi di approvvigionamento, da un fornitore non ancora qualificato. Questo comporterà che tali materie prime dovranno subire procedure di

accettazione, appositamente sviluppate e pianificate, più capillari dell'usuale.

Procedure appositamente sviluppate e pianificate.

Ai fini della gestione le deviazioni possono essere classificate come:

- Deviazioni Critiche: deviazioni che con elevata probabilità pregiudicano la qualità del prodotto finale o la sicurezza degli operatori o la qualità di altri prodotti. Normalmente esse configurano uno scostamento significativo dalla documentazione di AIC
- Deviazione Non Critica: deviazione che con elevata probabilità non pregiudica la qualità del prodotto finale o la sicurezza degli operatori o la qualità di altri prodotti.

Queste definizioni non sono ovviamente vincolanti e, a seconda delle necessità, se ne possono adottare altre.

Normalmente essendo le deviazioni, in processi pianificati, di natura probabilistica, esse possono essere state inizialmente considerate, magari erroneamente, accettabili nell'analisi del rischio residuo, oppure non accettabili. In questo caso esse vengono indicate come *deviazioni potenziali*. Può anche esistere il caso che la deviazione sia dovuta ad eventi proprio non considerati (eventi imprevisi) nella valutazione di rischio del processo produttivo o per errori o per non sufficiente conoscenza del processo stesso da parte degli esperti.

Nel primo caso, per la sua gestione, occorrerà, a fronte di un'*indagine*, intraprendere un'*azione correttiva*, mentre nel secondo caso sarà stata pianificata un'*azione preventiva* contro il suo verificarsi.

Per *indagine* si intende un insieme di attività volte a:

- Identificare la causa della deviazione
- Definire le azioni da intraprendere per impedire il ripetersi della deviazione
- Valutare l'effetto della deviazione sulla qualità della produzione direttamente interessata
- Valutare l'effetto della deviazione sulla qualità della produzione non direttamente interessata.

Per *azione correttiva* si intende l'insieme delle azioni da eseguire atte a eliminare o rendere ininfluenza la causa o le cause delle non conformità identificate dall'*indagine*.

L'*azione preventiva* si rivolge esclusivamente alle *deviazioni potenziali* ovvero quelle per cui sono state evidenziate le cause prima del loro insorgere. Se non è possibile rendere ininfluenza la causa che le genera, magari dovuta ad obsolescenza o insufficienza tecnologica, possono essere previsti percorsi alternativi di sviluppo che portino comunque all'eliminazione della potenziale non conformità o della potenziale discrepanza. Ad esempio sono frutto di *azioni preventive* le *deviazioni pianificate*.

Pianificazione della gestione delle deviazioni

Il processo di gestione può essere schematizzato come riportato nel diagramma di flusso di Fig. 1.

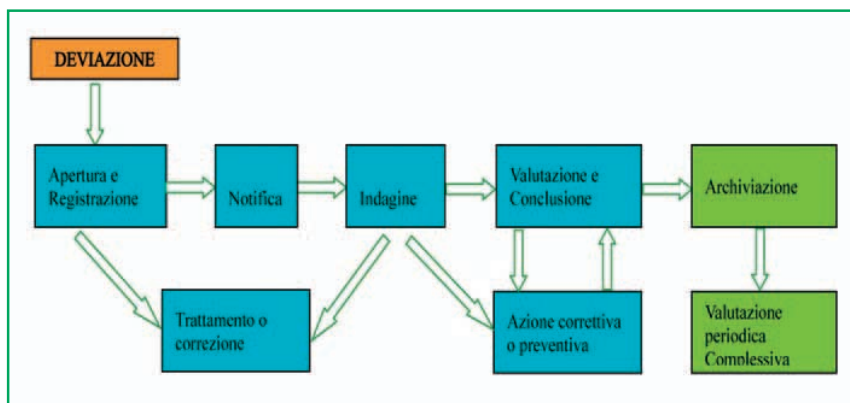


Fig. 1 diagramma di flusso per la gestione delle deviazioni

Vediamo succintamente le varie fasi.

Apertura e registrazione.

Consiste nella registrazione, il più fedele possibile, della deviazione su supporto cartaceo od elettronico subito dopo la sua osservazione. Questo per facilitare l'indagine conseguente e la valutazione dell'impatto sulla qualità del o dei lotti interessati.

In questo documento devono essere riportati:

- estremi indicativi del prodotto, del/dei lotti, apparecchiature, impianti, procedure o sistemi coinvolti;
- natura della deviazione riscontrata;
- durata ed estensione della deviazione;
- ora e data di osservazione;
- nome della persona che ha osservato la deviazione;
- valutazione della quantità del lotto o dei lotti coinvolti nel difetto.

Potendo, durante una produzione, verificarsi varie deviazioni, la linea guida suggerisce di istituire, a cura dell'Assicurazione di Qualità, un registro sul quale, in forma tabellare, riportare i dati più significativi delle deviazioni unitamente alle criticità.

Notifica della deviazione

A seconda dell'attività coinvolta essa deve essere notificata ai responsabili del reparto o della funzione competente in modo da essere, se possibile, prontamente corretta.

Vanno ovviamente interessate le altre funzioni coinvolte quali la Persona Qualificata, il Controllo Qualità, l'Assicurazione di Qualità. Comunque la responsabilità del rilascio del lotto rimane sempre ed esclusivamente della Persona Qualificata che deve assumere questa decisione sulla base della valutazione dell'impatto di tutte le deviazioni osservate e registrate.

Correzione della deviazione

Consiste nell'insieme delle azioni decise per riportare, nel minor tempo possibile, il sistema o il processo all'interno dello standard prestabilito.

Per le deviazioni ricorrenti, quali quelle sui parametri ambientali, le modalità di correzione possono essere predefinite ed incluse nelle istruzioni per gli operatori. Ovviamente devono essere comunque registrate e notificate.

Indagine sulla deviazione

L'obiettivo principale dell'indagine è quello di identificare le cause della deviazione a fronte dell'acquisizione di tutte le informazioni possibili sulla natura e sull'entità della deviazione.

L'acquisizione delle informazioni può essere eseguita per mezzo di:

- ricostruzioni dell'accaduto per mezzo di interviste dei testimoni;
- esame della documentazione di produzione;
- analisi chimica, fisica, batteriologica dei campioni oggetto della deviazione;
- analisi dei dati storici;
- valutazione dell'impatto delle materie prime, dei materiali di confezionamento, delle apparecchiature, dei parametri ambientali e di processo, ecc.

Da questa accurata fase di indagine deve anche emergere l'eventuale coinvolgimento di altri lotti o prodotti fabbricati prima, durante o dopo il lotto interessato. Magari già immessi sul mercato.

L'analisi delle cause può essere assai semplice oppure molto complessa e necessitare di indagini coinvolgenti tecniche di Analisi del Rischio.

Tra le cause di rapida identificazione possiamo indicare:

- disattenzione degli operatori;
- procedure non sufficientemente chiare o esaustive;
- non sufficiente addestramento del personale;
- non adeguata organizzazione;
- carenze di risorse umane o materiali;
- malfunzionamenti di impianti, apparecchi, strumentazioni, ecc.;
- non sufficiente qualità delle materie prime e degli imballi;
- non idonee condizioni di conservazione e trasporto.

È evidente che l'azione correttiva dipende, in modo diretto, dalla causa. Per esempio nel caso di un errore di un operatore si considereranno le azioni correttive del tipo:

- miglioramento delle procedure;
- miglioramento dell'addestramento;
- incremento dell'attenzione degli operatori per mezzo, ad esempio, di diverse turnazioni ecc.

Nei casi più complessi l'indagine può però essere supportata dall'uso delle tecniche di analisi del rischio così come descritto nella ICH Q9, nell'Annex 20 delle EU GMP e nel

primo capitolo del VI volume delle Buone Pratiche di Fabbricazione dell'AFI.

Tra le varie tecniche descritte quella che viene considerata più idonea è l'analisi eseguita con l'albero dei guasti (Fault Tree Analysis) dove l'evento critico o evento Top è quello con cui si manifesta la deviazione. Procedendo con l'analisi degli eventi intermedi si cerca di identificare le cause iniziatrici che hanno portato alla deviazione.

Il risultato dell'analisi è un diagramma logico che, in definitiva, risponde a questa domanda:

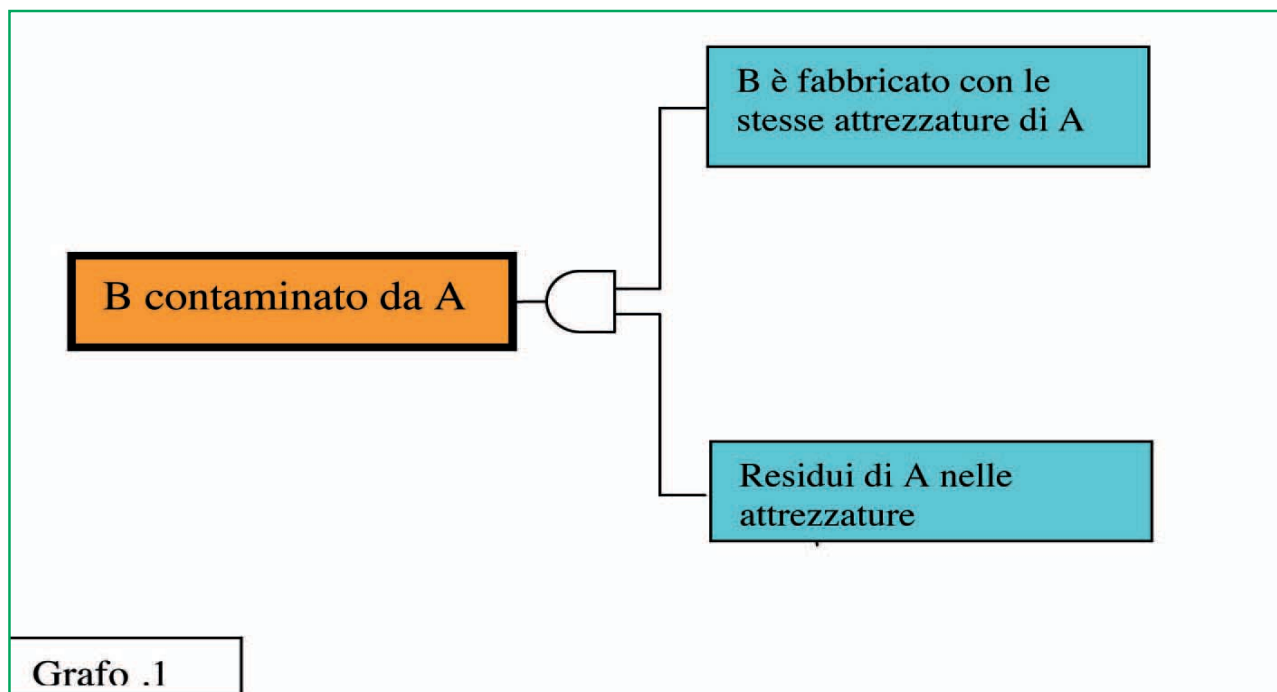
Che cosa deve succedere perché si abbia un determinato guasto?

Un albero dei guasti è, quindi, un diagramma che illustra le relazioni tra le cause iniziatrici e l'evento finale indesiderato, mostrando il contributo di ogni fattore.

Questi dati si combinano attraverso operazioni logiche AND/OR, fino ad arrivare a determinare la probabilità dell'evento top. Nella combinazione "OR" l'evento si manifesta se, tra le potenziali cause, è almeno una ad averlo generato; nella combinazione "AND" le cause individuate devono tutte contribuire al manifestarsi dell'evento.

L'analisi dell'albero dei guasti è particolarmente flessibile e consente di trattare anche il contributo al rischio derivante da errori umani. Essa è utilizzabile anche per valutazioni qualitative. Il risultato è realistico e significativo.

In Figura 2 è riportato, parzialmente, un esempio di una deviazione investigata con questo metodo riferito ad una contaminazione crociata tra un prodotto A ed un Prodotto B.



Grafo .1

Fig. 2 Esempio di una deviazione investigata con l'analisi dell'albero dei guasti

Definiamo la deviazione (evento Top) come contaminazione del prodotto B da parte del prodotto A

Evento Top = **B contaminato da A**

Evento intermedio **c** **Pulizia non effettuata**

Evento intermedio **d** **Pulizia inadeguata**

Utilizzando la domanda base per lo sviluppo dell'albero possiamo ipotizzare almeno i due seguenti eventi intermedi:

Evento intermedio **a** **B è fabbricato con le stesse attrezzature di A**

Evento intermedio **b** **Residui di A nelle attrezzature**

Gli ultimi eventi intermedi possono essere ulteriormente sviluppati fino ad arrivare alle cause iniziatrici o prime. Se per ogni evento intermedio e causa prima si riesce a conoscere la probabilità o la frequenza di accadimento, si può valutare sia:

- la frequenza o probabilità dell'evento TOP sulla base delle combinazioni AND ed OR degli eventi
- lo scenario che la genera.

Se non consideriamo la possibilità della contaminazione crociata dovuta all'ambiente, i due eventi intermedi per generare la deviazione devono accadere entrambi, ovvero devono essere collegati tramite una porta AND (Figura 2a).

L'esistenza di residui di A nelle attrezzature può essere originata da cause che necessitano di ulteriori analisi quali:

Si può quindi decidere su quale evento dello scenario (normalmente il più pesante in termini probabilistici) si deve intervenire per avere un risultato di successo. Nel caso di una deviazione non prevista può anche accadere che non si possa intervenire velocemente sul processo vero e proprio per limiti di tempo od economici o tecnologici. Si può, però, sfruttando la conoscenza acquisita con lo scenario, intervenire con eventuali controlli aggiuntivi. Nel caso dell'esempio sopra riportato se viene introdotto un controllo aggiuntivo visivo sulla pulizia delle attrezzature si elimina praticamente l'evento "Pulizia non effettuata", se invece il controllo è strumentale viene eliminato anche l'evento

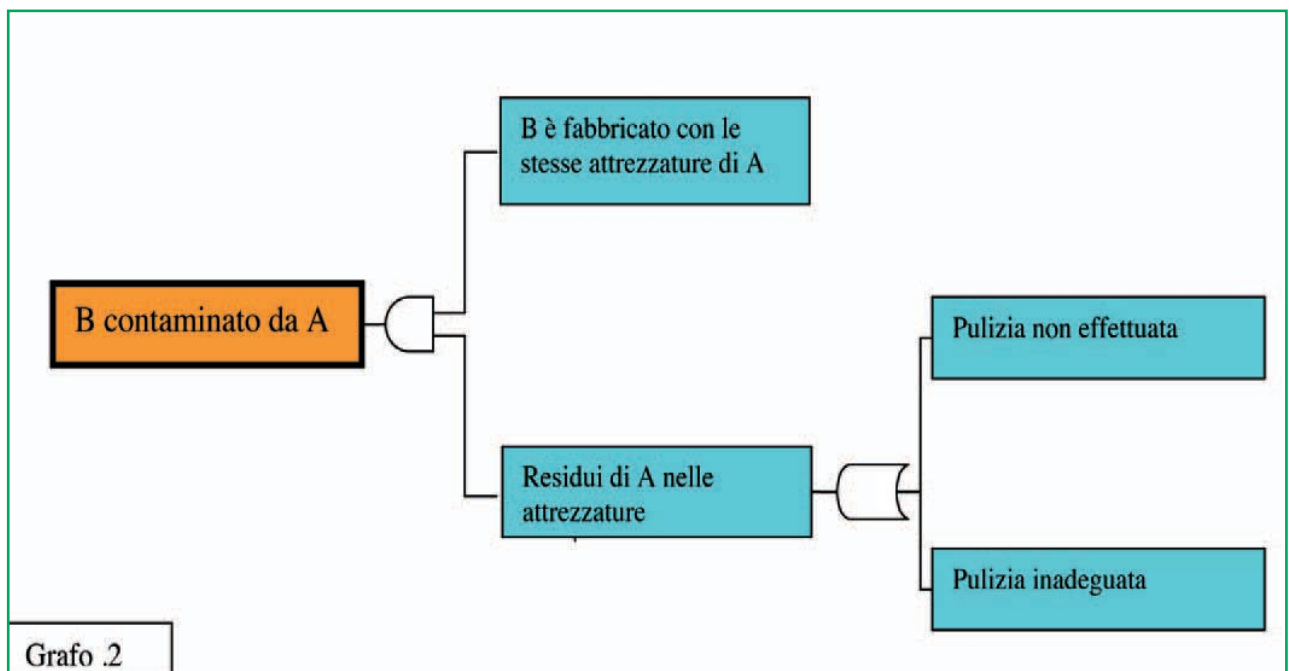


Fig. 2a Eventi intermedi

“Pulizia inadeguata”. Se sicuramente le attrezzature sono comuni al prodotto A e B, (evento intermedio **a** sempre pari a 1), con l’introduzione dell’evento, che è anche causa prima:

Evento **e** **assenza di controllo pulizia**

Nella maggior parte dei casi le conoscenze delle probabilità o delle frequenze degli eventi necessari per la valutazione quantitativa del rischio con la tecnica FTA non sono disponibili, pertanto alla valutazione di *R* viene preferita la valutazione dell’*IPR* utilizzando la tecnica FMECA con una matrice (Possibilità)x(Gravità) di tipo 5x5 alla quale viene aggiunta una scala analogo per la Rilevabilità.

La figura 2a diventa:

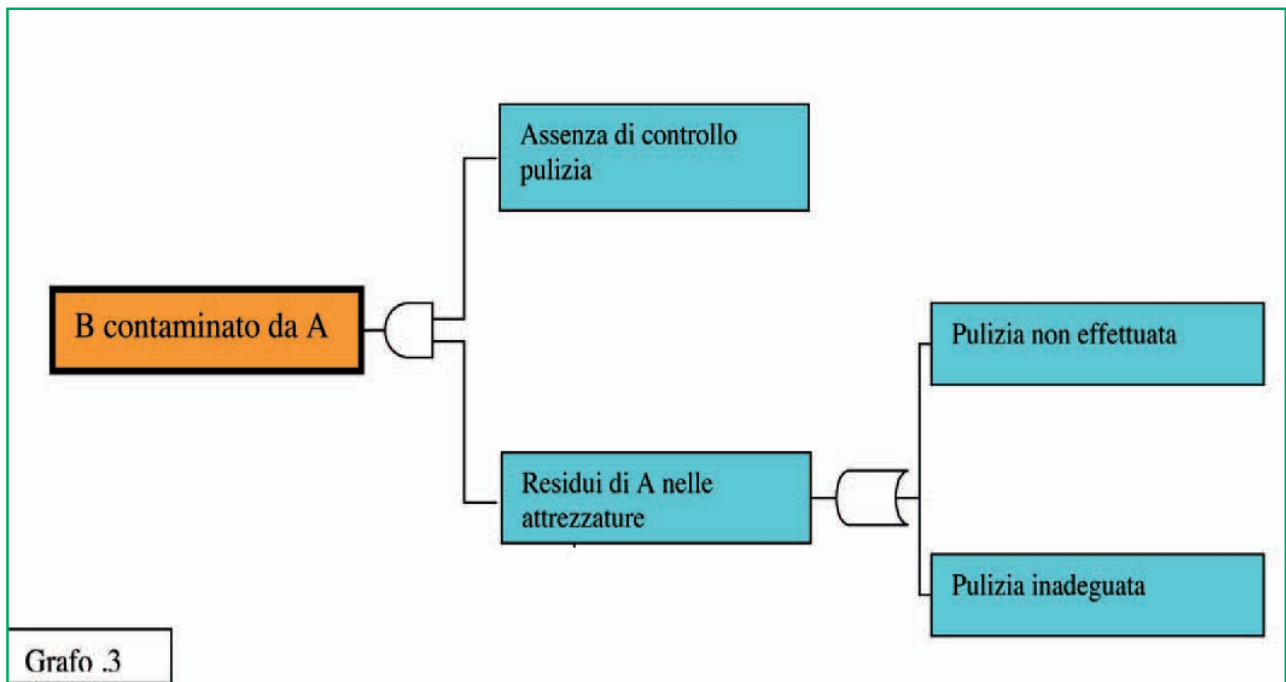


Fig. 2b Eventi intermedi

Possiamo dare un particolare e familiare aspetto al rischio derivabile dalla Figura 2b. Difatti l’entità del danno è pari al numero di vite di pazienti poste in pericolo: V_I
Mentre la probabilità che esso si verifichi sarà pari a:

$$P_s = (P_c + P_d) \times P_e = (P_{cd}) \times P_e$$

Ed il rischio risultante sarà:

$$R = (P_{cd}) \times P_e \times V_I$$

La probabilità P_e , che assume il valore 1 in assenza di controllo ed un valore minore di 1 e pari all’inaffidabilità del sistema di controllo finale se questo è presente, può essere tranquillamente paragonata alla Rilevabilità utilizzata nel calcolo del rischio qualitativo attraverso la valutazione dell’Indice di Priorità del Rischio:

$$IPR = (Gravità) \times (Possibilità) \times (Rilevabilità)$$

Per la Gravità si ha:

Critica	Pericolo di vita del paziente	5
Alta	Causa di malattia o reazione indesiderata	4
Media	Difetto che non pone in pericolo né la salute del paziente né il trattamento terapeutico	3
Bassa	Difetto marginale che non può pregiudicare la salute del paziente o il trattamento terapeutico	2
Trascurabile	Nessun effetto	1

Per la Possibilità si ha:

Molto Alta	Evento molto frequente	5
Alta	Evento frequente	4
Media	Evento occasionale	3
Bassa	Evento remoto	2
Trascurabile	Evento raro	1

Per la Rilevabilità si ha:

Molto Alta	Evento di cui è prevista la verifica dell'operatore	1
Alta	Evento rilevabile al termine delle operazioni	2
Media	Processo tracciabile o previsti controlli periodici	3
Bassa	Difficilmente rilevabile	4
Molto Bassa	Evento non rilevabile	5

Nella linea guida sono inoltre riportati i razionali che permettono di scegliere tra le varie possibilità con esempi applicativi delle due tecniche sopra riportate. A noi, però, preme mostrare che anche utilizzando l'albero dei guasti è possibile valutare qualitativamente il rischio mantenendo le informazioni sulla catena incidentale. Difatti:

$$R = IPR = (\text{Gravità}) \times (\text{Possibilità}_c + \text{Possibilità}_d) \times (\text{Rilevabilità}_e)$$

Ponendo:

Gravità pari a 5 (pericolo di vita del paziente per shock anafilattico)

Possibilità_c di non aver eseguito la pulizia, pari 1

Possibilità_d di malfunzionamento dell'apparecchiatura di lavaggio pari a 2 (dipende dal rateo di guasto della apparecchiatura)

Rilevabilità_e \equiv Possibilità_e pari ad 1 per la presenza di controllo strumentale sulla pulizia (anche in questo caso dipende dal rateo di guasto dell'apparecchiatura di controllo supposto più basso di quello della apparecchiatura di processo)

Per l'IPR si ottiene il valore:

$$IPR = 15$$

Nel caso che l'evento **e** (assenza di controllo pulizia) fosse stato operativo, la rilevabilità sarebbe salita fino al valore massimo, ovvero a 5. In questo caso l'indice di priorità del rischio sarebbe risultato:

$$IPR = 75$$

Quindi in presenza della deviazione ipotizzata, la prima cosa da fare è verificare l'efficacia dei sistemi di controllo di pulizia delle apparecchiature, essendo gli altri guasti ipotizzati di minor impatto sulla deviazione.

Per una migliore comprensione della gestione delle deviazioni, specie per le parti che noi abbiamo trascurato quali il flusso delle informazioni e la responsabilità della decisione, si rimanda direttamente alla linea guida nella quale queste problematiche sono ampiamente trattate.

Summary

On Ascca News 1/2010 we have spoken about risk analysis in pharmaceutical sector. In this second article, based on AFI Guideline, we focus on deviations and their application in pharmaceutical manufacturing

Per ulteriori informazioni segnare sull'apposito tagliando il n. 1