

1 . CAPITOLO

L’analisi del rischio e le sue applicazioni al settore farmaceutico

Gruppo di Studio: “ Macchine e impianti processi farmaceutici ”
Commissione Tecnica AFI

Coordinatore: Leonello Sabatini (Lesatec)

Collaboratori:

Luca Dagrada	(General Planning)
Luca Falce	(Nerviano Medical Sciences)
Stefania Gennari	(General Planning)
Silvano Lonardi	(AFI)
Egidio Lumini	(AFI)
Bruno Radice	(Takeda Italia Farmaceutici)

ALLEGATO DI FIGURE, TABELLE E GRAFI A COLORI

6 CONCETTI BASE DELL'ANALISI DEL RISCHIO

6.3 Cenni sui criteri di accettazione del rischio.

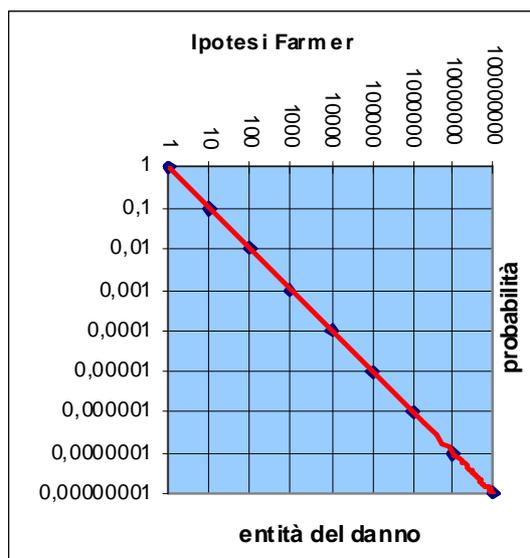


fig. 6.3: criterio di Farmer

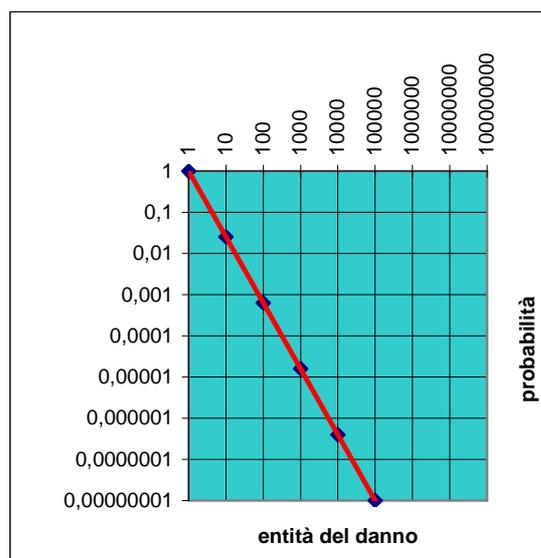


fig. 6.4: criterio di Farmer con $k = -1,6$

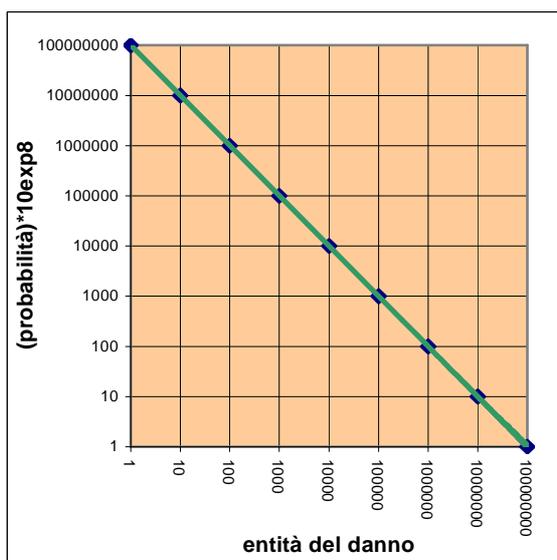


fig. 6.5 criterio di Farmer modificato

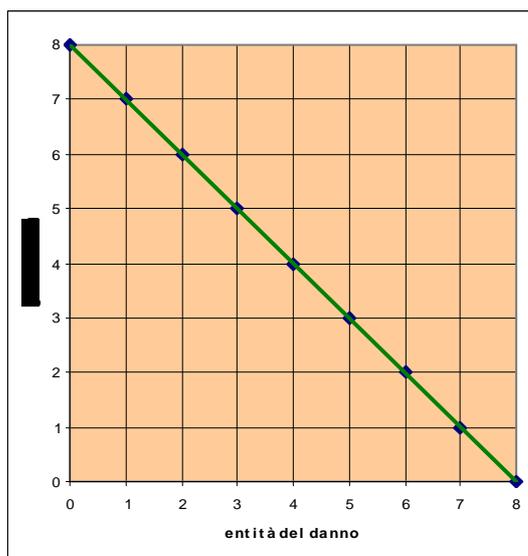


fig. 6.6 : matrice di valutazione

6.4 Valutazione qualitativa del rischio.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
9	9	18	27	36	45	54	63	72	81	90
8	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80
7	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70
6	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
5	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
4	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
3	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
2	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

fig. 6.7 Matrice cromatica

7 LA GESTIONE DEI RISCHI NELLA PRODUZIONE DEI FARMACI

7.2 Schema di gestione del rischio nel settore farmaceutico

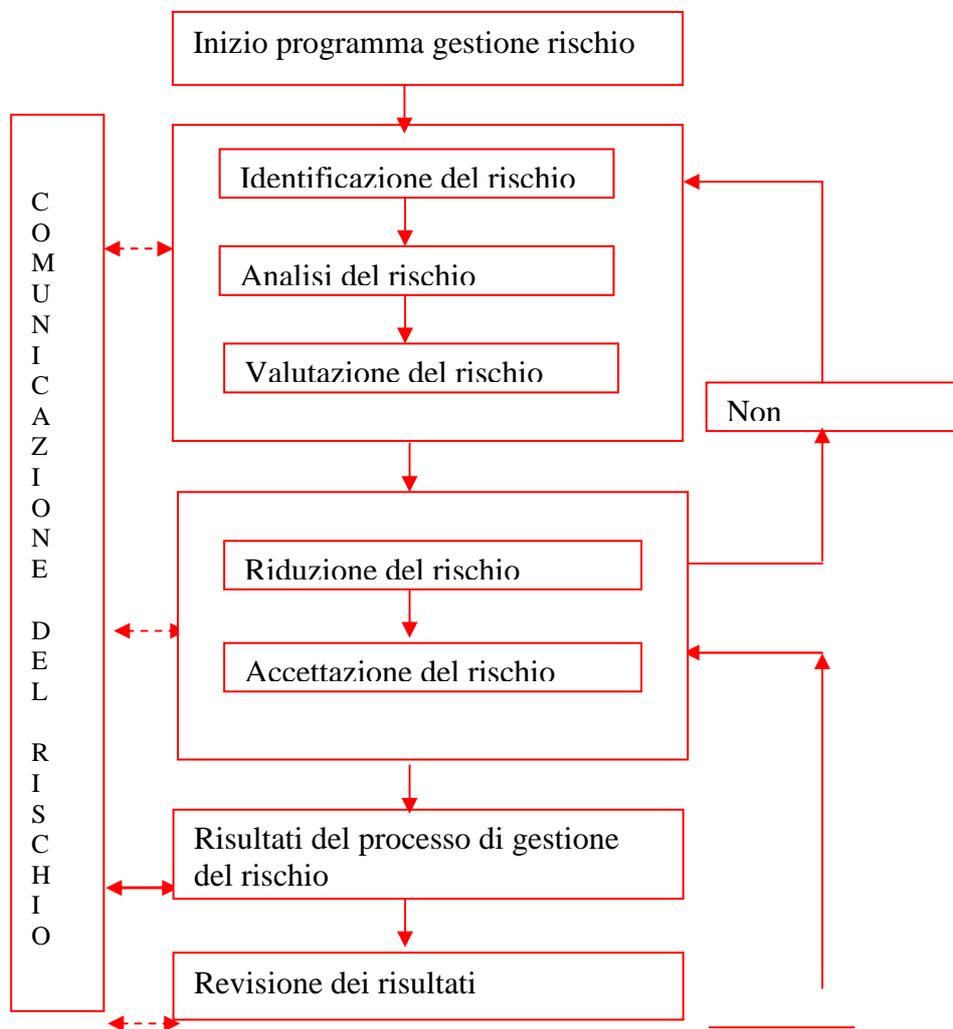


fig. 7.1- diagramma di flusso per la gestione del rischio

8 LE TECNICHE DI ANALISI IN USO

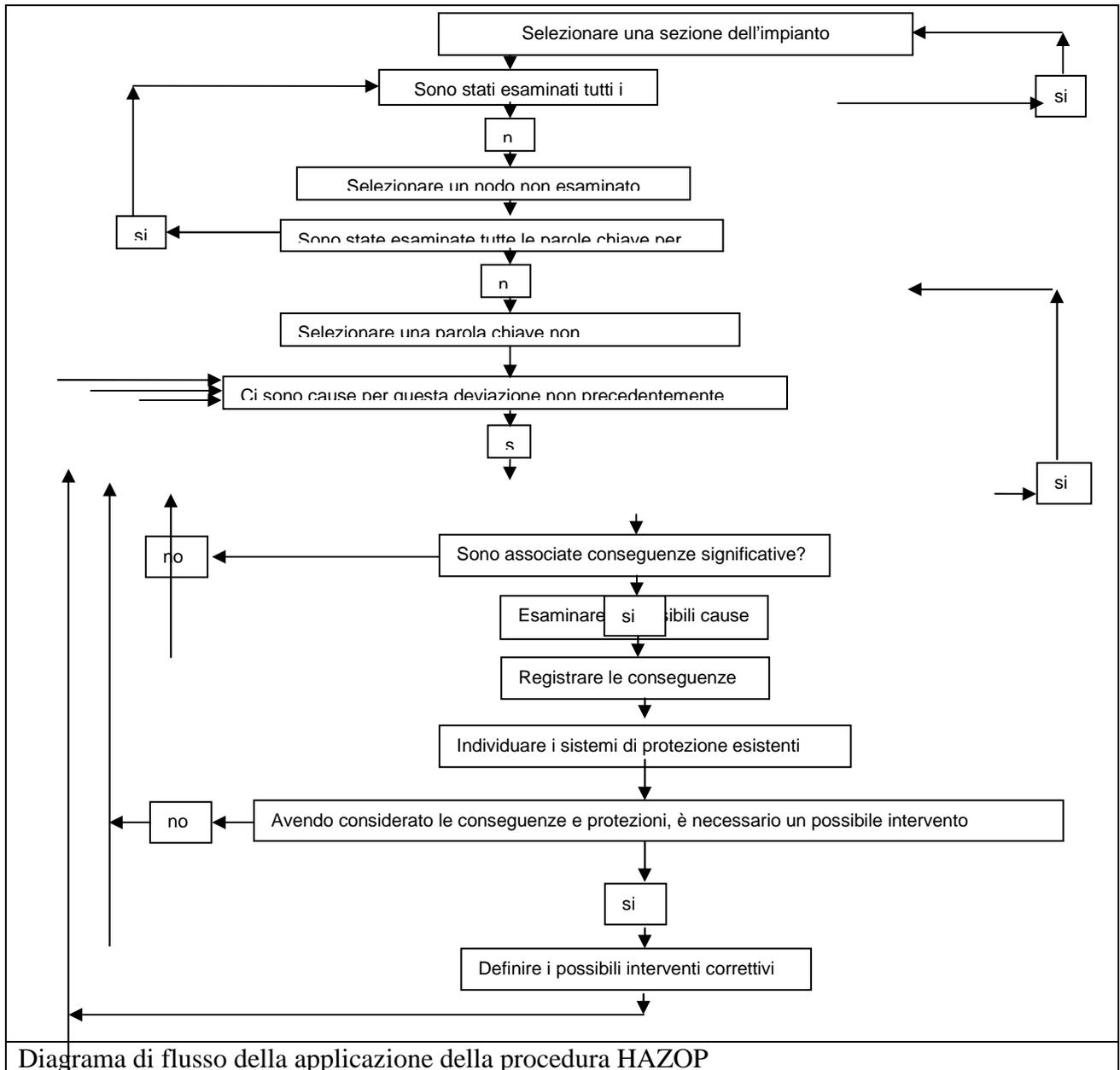
8.3. Analisi di pericolo e funzionalità – HAZOP (Hazard and Operability Analysis)

8.3.1 - Generalità sul metodo

Parola guida		Deviazione	
Italiano	Inglese	Significato	Esempio
Nessuno	No	Negazione delle intenzioni di progetto Cosa accade se il processo non avviene	Nessun flusso o segnale
Inverso	Reverse	Opposto delle intenzioni di progetto – Se avviene il contrario di quanto atteso	Flusso inverso
Più di	More of	Variazione quantitativa in eccesso rispetto alle intenzioni di progetto – Se si verifica qualcosa in più di quello previsto	Parametro oltre il valore normale
Meno di	Less of	Variazione quantitativa in difetto rispetto alle intenzioni di progetto – Se si verifica qualcosa in meno di quello previsto	Parametro al di sotto del valore normale
Parte di	Part of	Variazione qualitativa rispetto alle intenzioni di progetto – Se una parte del processo si comporta in modo differente	Composizione errata
Più che	More than	Variazione quantitativa rispetto alle intenzioni di progetto	
Diverso da	Other than	Fuori dalle intenzioni di progetto – Se avviene qualcosa di diverso da quanto atteso	
Altro	Also	Se oltre a quello che deve avvenire avviene un fatto aggiuntivo	
Prima	Early	Se una sequenza inizia al momento sbagliato; prima di, presto	
Dopo	Late	Se una sequenza inizia al momento sbagliato; dopo di, in ritardo	

tab. 8.1 - Parole chiave del HAZOP.

8.3.3 – Esempio applicativo del metodo



8.4 Analisi dell'albero dei guasti – FTA (Fault Tree Analysis)

Fig. 8.1 Simbologia per la costruzione dell'albero dei guasti

8.4.4 – Esempio applicativo del metodo

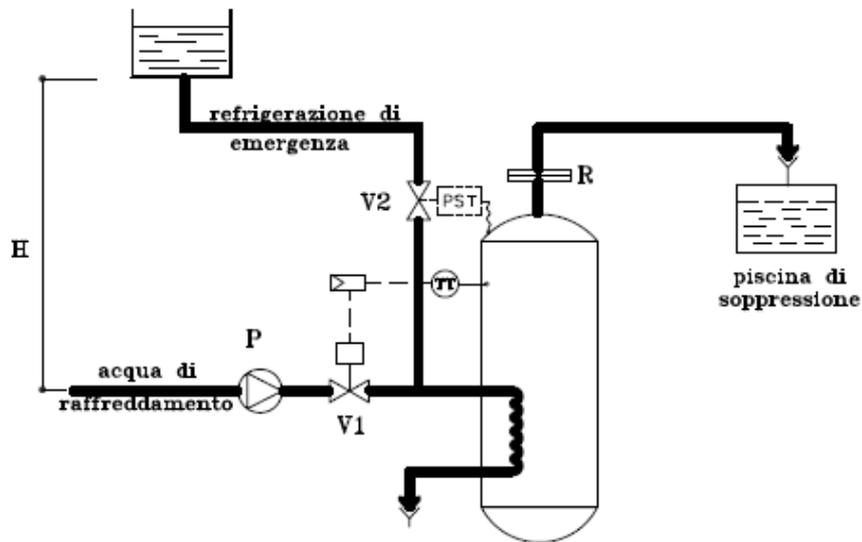
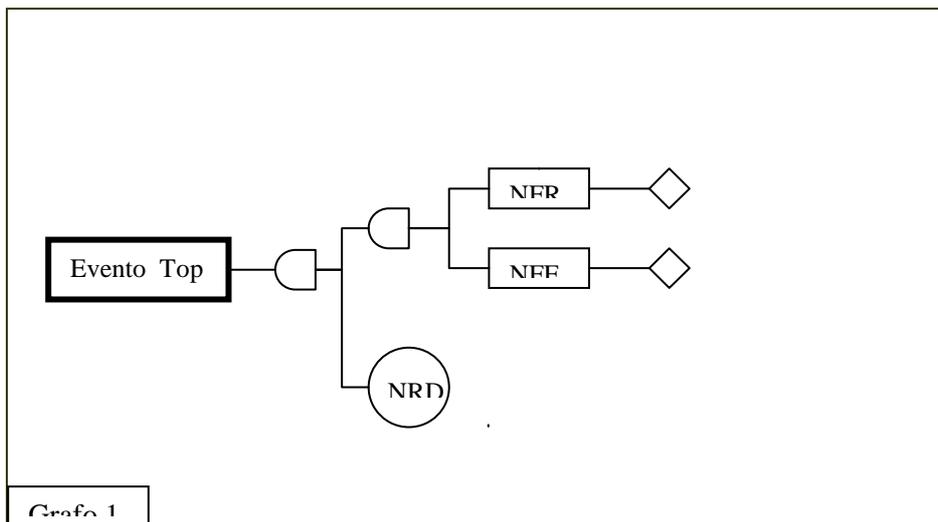
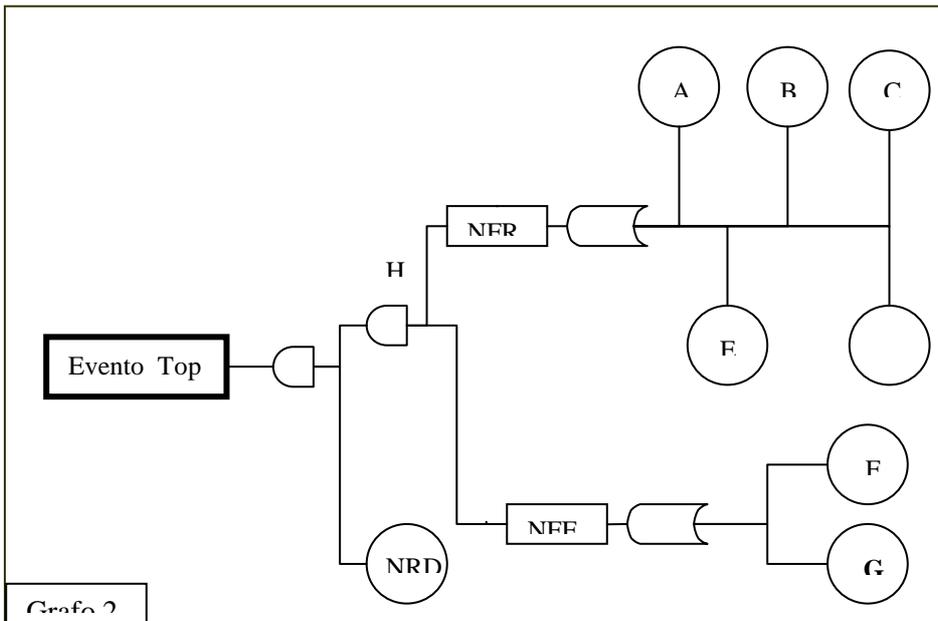


fig. A2.1 - Schema del reattore e relativi sistemi di protezione.





8.5 Analisi dell'albero degli eventi - ETA (Event Tree Analysis)

8.5.3 – Esempio applicativo del metodo

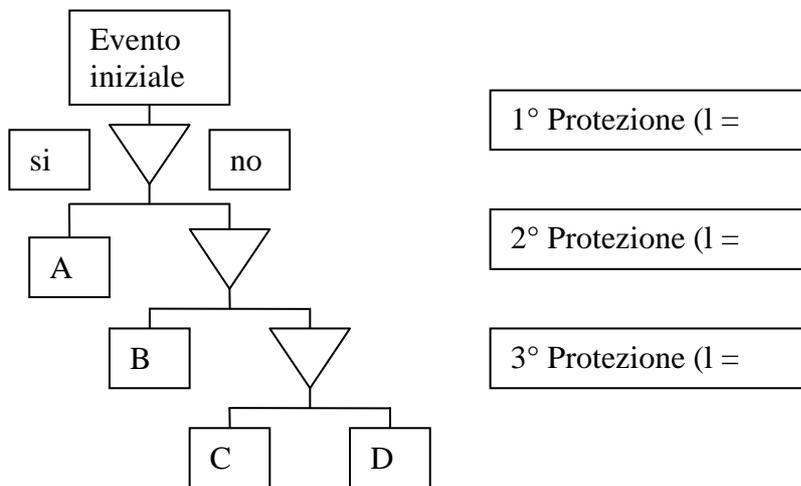


Fig. 8.2 - Possibili progressioni dell'incidente (albero degli eventi).

8.6 Analisi dei modi di guasto e degli effetti/Analisi dei modi di guasto, degli effetti e criticità FMEA/FMECA (Failure Modes, Effects, and Criticality Analysis)

8.6.1 - Generalità sul metodo

Valore del Rischio	Valore del Rischio o RPN	Azioni da programmare
1-2	Rischio molto basso	Consigliate
2-4	Rischio basso	semplici e non urgenti
4-10	Rischio moderato	semplici e urgenti
10-20	Rischio alto	importanti e urgenti
20-25	Rischio molto alto	importanti e indilazionabili

tab. 8.2

	1	2	3	4	5
5	5	10	15	20	25
4	4	8	12	16	20
3	3	6	9	12	15
2	2	4	6	8	10
1	1	2	3	4	5

fig. 8.3: matrice FMECA di valutazione del rischio

8.6.3 – Esempi di applicazione del metodo

Esempio 1

Probabilità - P:

Punteggio	Valutazione Qualitativa Probabilità	Descrizione
1	Nulla	nessun contatto con il prodotto
2	Bassa	contatto solo nei passaggi iniziali di formazione della molecola
3	Moderata	contatto con il prodotto negli stadi precedenti la purificazione indifferentemente dal metodo
4	Elevata	contatto con il prodotto finale ma con gas filtrato
5	Massima	contatto con il prodotto finale

Gravità - G:

Punteggio	Valutazione Qualitativa Gravità	Descrizione
1	Nulla	il prodotto non è ancora presente
2	Bassa	il prodotto non è formato completamente
3	Moderata	il prodotto è formato ma non è ancora purificato ed è in soluzione
4	Elevata	il prodotto è formato, non è ancora purificato ma è allo stato solido
5	Massima	il prodotto è formato e purificato

	1	2	3	4	5
5	5	10	15	20	25
4	4	8	12	16	20
3	3	6	9	12	15
2	2	4	6	8	10
1	1	2	3	4	5

IPR	Colori	Azioni
$1 \leq \text{IPR} \leq 6$	Verde	Nessun rischio
$7 \leq \text{IPR} \leq 16$	Giallo	Rischio accettabile
$17 \leq \text{IPR} \leq 25$	Rosso	Rischio inaccettabile, campionamento da eseguire

Impianto 01 - P&I XX-00-001

Impianto	Item	Processo	Modo di contaminazione	Effetto della contaminazione	Probabilità	Gravità	IPR
Filtro essiccatore	DF 01 - 01	Essiccamento API	Contatto diretto con API	Materiale inquinato	5	5	25
Reattore	R 01 - 01	Compensazione vuoto	Contatto con la soluzione	Materiale inquinato ma ancora da purificare	3	3	9
Reattore	R 01 - 02	Inertizzazione	Contatto con reagenti / intermedi	Materiale inquinato ma ancora da purificare	3	3	9
Reattore	R 01 - 03	Inertizzazione	Contatto con reagenti / intermedi	Materiale inquinato ma ancora da purificare	3	3	9
Glove Box	GB 01 - 02	Inertizzazione	Nessuno	Nessuno	1	1	1

(segue)

Impianto	Item	Processo	Modo di contaminazione	Effetto della contaminazione	Probabilità	Gravità	IPR
Glove Box	GB 01 - 03	Inertizzazione	Nessuno	Nessuno	1	1	1
Estrattore	D 01 - 01	Compensazione vuoto	Contatto con intermedi	Materiale inquinato ma ancora da purificare	3	3	9
Glove Box	GB 01 - 04	Inertizzazione	Contenimento reattore	Nessuno	Nessuno	1	1
Glove Box	GB 01 - 01	Scarico materiale essiccato	Contatto diretto con API	Materiale inquinato	4	5	20

Impianto 02 - P&I XX-00-002

Impianto	Item	Processo	Modo di contaminazione	Effetto della contaminazione	Probabilità	Gravità	IPR
Filtro essiccatore	DF 02 - 01	Essiccamento API	Contatto diretto con API	Materiale inquinato	5	5	25
Reattore	R 02 - 01	Compensazione vuoto	Contatto con la soluzione	Materiale inquinato ma ancora da purificare	3	3	9
Glove Box	GB 02 - 02	Inertizzazione	Nessuno	Nessuno	1	1	1
Estrattore	D 02 - 01	Compensazione vuoto	Contatto con intermedi	Materiale inquinato ma ancora da purificare	3	3	9
Glove Box	GB 02 - 01	Scarico materiale essiccato	Contatto diretto con API	Materiale inquinato	4	5	20

Esempio 2

Punteggio	Valutazione Qualitativa Probabilità	Descrizione
1	Nulla	Nessun contatto con il prodotto, materiali e apparecchiature necessari alla produzione
2	Bassa	Contatto non diretto tra fluido e apparecchiature con il prodotto/materiali
3	Media	Contatto diretto con prodotto/materiali o apparecchiature ma in fasi produttive seguite da step di "purificazione"
4	Alta	Contatto diretto con prodotto/materiali e apparecchiature ma fluido filtrato
5	Certa	Contatto diretto con prodotto/materiali e apparecchiature ma fluido non filtrato

Tabella delle probabilità

Punteggio	Valutazione Qualitativa Rilevabilità	Descrizione
1	Certa	Esistenza di monitoraggio fluidi dopo ogni fornitura e dopo ogni intervento di manutenzione e periodico.
2	Alta	Esistenza di monitoraggio dopo ogni intervento di manutenzione e periodico.
3	Media	Esistenza di monitoraggio periodico.
4	Bassa	Esistenza IPC in stop prima dell'aggiunta del principio attivo.
5	Nulla	Non esistenza di IPC e di monitoraggi

Tabella delle Rilevabilità

Punteggio	Valutazione Qualitativa Gravità	Descrizione
1	Nulla	Assenza di prodotto e contenitori contaminabili
2	Bassa	La quantità di prodotto contaminabile non è nulla e non esiste la possibilità diretta di contaminazione, solo quella crociata
3	Moderata	La quantità di prodotto contaminabile non è trascurabile, ma non esiste la possibilità diretta di contaminazione, solo quella crociata
4	Alta	La quantità di prodotto contaminabile non è nulla ed esiste la possibilità diretta di contaminazione
5	Altissima	La quantità di prodotto contaminabile non è trascurabile, ed esiste la possibilità diretta di contaminazione

Tabella delle Gravità

IPR	Colori	Azioni
$1 \leq \leq 8$	Verde	Nessun rischio
$8 < \leq 30$	Giallo	Rischio accettabile con i controlli previsti
$30 < \leq 125$	Rosso	Rischio inaccettabile, controlli da incrementare

a) per l' aria compressa:

Impianto	Item	Processo	Modo di contaminazione	Effetto della contaminazione	P	D	G	IPR
Glove Box Dispensino	VX 01	Asciugatura	Contatto Indiretto	Contaminazione API	2	2	4	16
Glove Box Sampling	VX 01	Asciugatura	Contatto Indiretto	Contaminazione API	2	2	4	16
Infialatrice 1	VX 01	Pulizia	Nessuno	Nessuno	1	2	1	2

Infialatrice 2	VX 01	Pulizia	Nessuno	Nessuno	1	2	1	2
Infialatrice 3	VX 01	Pulizia	Nessuno	Nessuno	1	2	1	2
Sperlatrice 1	VX 01	Pulizia	Nessuno	Nessuno	1	2	1	2
Sperlatrice 2	VX 01	Pulizia	Nessuno	Nessuno	1	2	1	2

b) per l'azoto

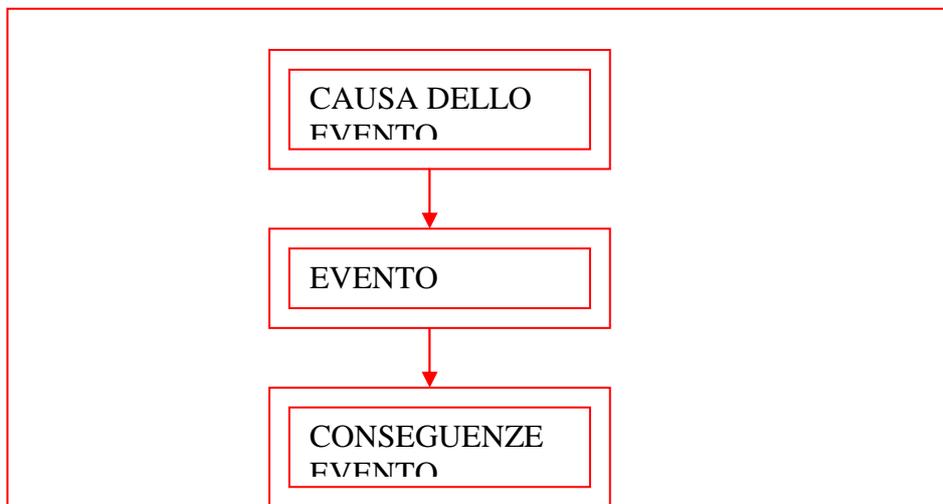
Impianto	Item	Processo	Modo di contaminazione	Effetto della contaminazione	P	D	G	IPR
Glove Box Dispensino	VX 02	Inertizzazione	Contatto Diretto	Contaminazione API	3	2	5	30
Glove Box Sampling	VX 02	Inertizzazione	Contatto Diretto	Contaminazione API	3	2	5	30
Locale preparazione	VX 01	Inertizzazione tank	Contatto diretto	Contaminazione Prodotto	3	2	5	30
Locale preparazione	VX 02	Asciugatura tank	Contatto Indiretto	Contaminazione materiali	3	2	4	24
Infialatrice 1	VX 02	Inertizzazione	Contatto Diretto	Contaminazione Prodotto	4	2	5	40
Infialatrice 2	VX 02	Inertizzazione	Contatto Diretto	Contaminazione Prodotto	4	2	5	40

(segue)

Impianto	Item	Processo	Modo di contaminazione	Effetto della contaminazione	P	D	G	IPR
Infialatrice 3	VX 02	Inertizzazione	Contatto Diretto	Contaminazione Prodotto	4	2	5	40
Stacco Integrità filtri	VX 01	Pressurizzazione	Contatto Diretto	Contaminazione Prodotto	4	2	5	40
Locale Lavaggio	VX 01	Asciugatura componenti	Contatto Indiretto	Contaminazione Materiali	3	2	4	24
Stacco pressurizzazione tank	VX 03	Pressurizzazione	Contatto Diretto	Contaminazione Prodotto	4	2	5	40
Stacco pressurizzazione serbatoio WFI	VX 05	Inertizzazione	Contatto Diretto	Contaminazione Materiali	3	2	5	30

8.8 Analisi cause conseguenze - CCC (Cause Consequence Chart)

8.8.1 - Generalità sul metodo



10 APPLICAZIONI DEI METODI

10.1 Metodologia generale per l'analisi del rischio da contaminazione microbica aeroportata per un impianto di produzione di forme farmaceutiche sterili.

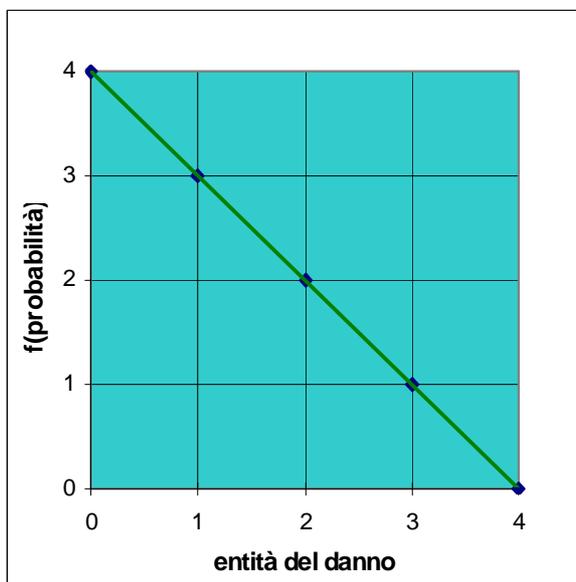


fig. 10.2 Matrice di valutazione

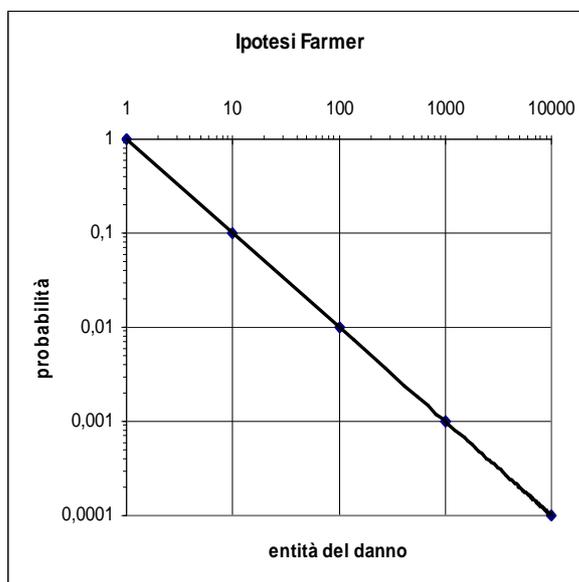
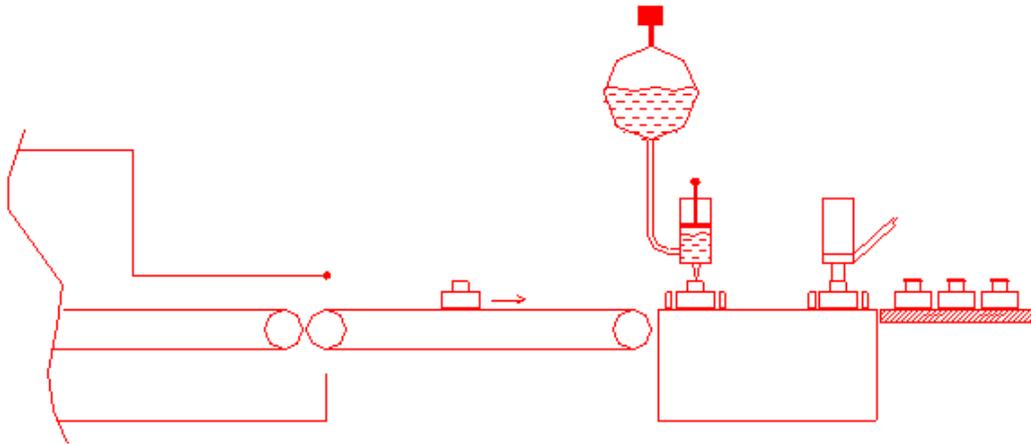


fig. 10.1 Criterio di Farmer

10.1.3 - Valutazione del rischio



10.2.2 – Modalità di applicazione del HACCP

CARATTERISTICHE	VALORE DI ACCETTAZIONE	CONTROLLO	STRUMENTAZIONE
<i>Dimensione</i>			
<i>Forma</i>	Circolare	Visivo Strumentale	Calibro digitale MITUTOYO
Diametro	7 mm	Strumentale	Calibro digitale MITUTOYO
Spessore	Da 2.7 a 3.00 mm	Strumentale	Calibro digitale MITUTOYO
<i>Peso</i>			
<i>Peso compressa</i>	130 mg	Strumentale	Bilancia analitica METTLER TOLEDO PG 203/S

HACCP	Scheda n°1	Data 31 - 02 - 2005		
Eseguito da	Mario Rossi			
CARATTERISTICA	HAZARD	CAUSA PRIMA	CAUSA	PUNTO CRITICO
Forma	Forma errata	Punzoni e matrici sbagliate	Errore di montaggio formato	Prelievo punzoni e matrici dal magazzino ricambi
Diametro	Diametro inferiore	Punzoni e matrici sbagliate	Errore di montaggio formato	Idem CS
	Diametro superiore	Punzoni e matrici sbagliate	Errore di montaggio formato	Idem CS

Valutazione HACCP	Scheda n 1	Eseguito il 31-2-05	M .Rossi
Evento	Punto critico	Controllo	Rischio
Errore di montaggio formato	Prelievo punzoni e matrici dal magazzino ricambi	Controllo compresse a inizio produzione Adeguato	Accettabile
Errore di montaggio formato	Idem CS	Controllo a inizio produzione Adeguato	Accettabile
Errore di montaggio formato	Idem CS	Controllo a inizio produzione Adeguato	Accettabile
Sistema caricamento difettoso	Controllo in fase di montaggio	Controllo a inizio produzione Adeguato	Accettabile
	Manutenzione preventiva	Sistema esistente e proceduralizzato Adeguato	Accettabile

10.2.4 – Modalità di applicazione del metodo FMECA

(6.2) Realizzazione scheda di registrazione FMECA

FMECA		Scheda n°1		Date 31 Febbraio 2005		
FASE	6.1 – FASE DI DISPENSAZIONE					
Operazioni	6.1.1 - Operazioni di controllo locali e apparecchiature					
Eseguito da	Mario Rossi					
Action/ Equipment	Failure mode	Failure effects	Risk evaluation			Remarks
			Failure probability	Criticality Level	Risk	
Verifica condizioni macchina	Bilancia non calibrata	Peso eccipienti non corretto	4	9	36	
Verifica pulizia macchina	Banco di pesatura sporco	Eccipienti inquinati da altri prodotti	4	8	32	
Verifica impianti di condizionamento	Impianto CDZ fermo	Possibilità di cross contamination	4	8	32	
	Sistema di depolverazione mal funzionante	Eccessiva esposizione dell'operatore alle polveri	4	8	32	
		Possibilità di cross contamination	4	8	32	

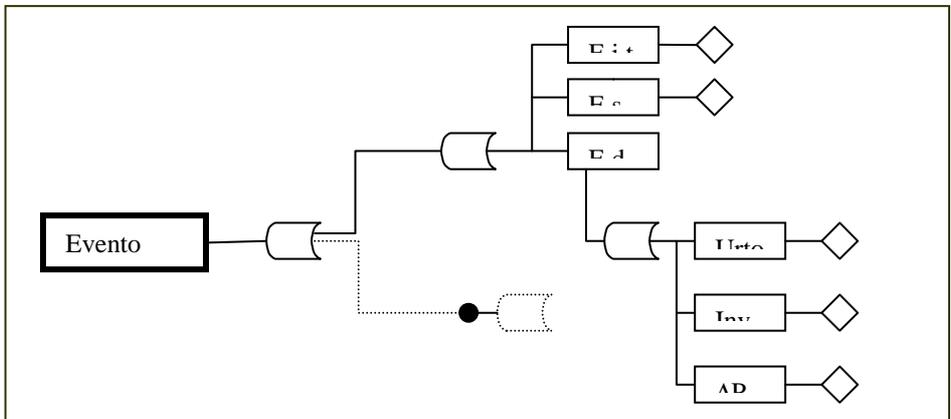
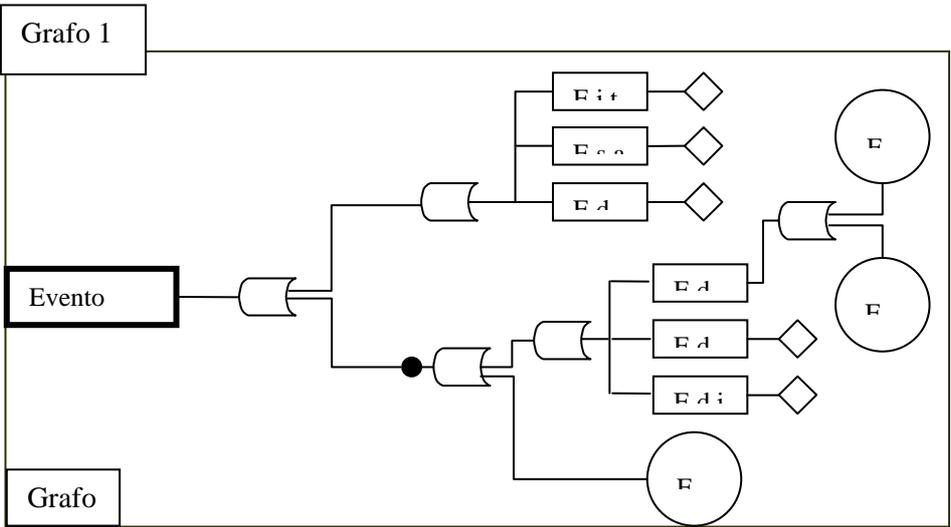
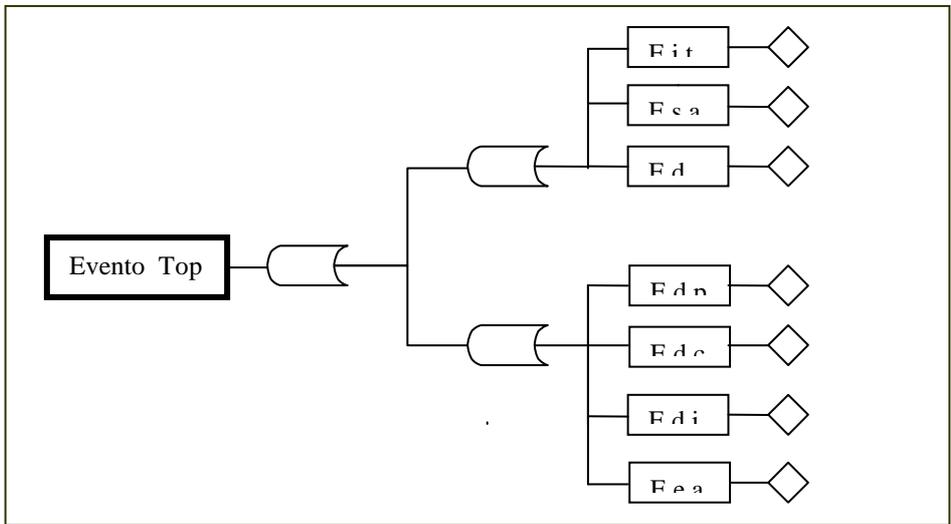
RISCHIO	VALORE
rischio trascurabile	$R \leq 5$
rischio eccez. Basso	$5 < R \leq 10$
molto basso	$10 < R \leq 20$
Basso	$20 < R \leq 30$
moderato	$30 < R \leq 40$
elevato	$40 < R \leq 50$
molto elevato	$50 < R \leq 60$
eccezionalmente elevato	$60 < R \leq 70$
catastrofico.	$70 < R$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
9	9	18	27	36	45	54	63	72	81	90
8	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80
7	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70
6	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
5	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
4	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
3	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
2	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

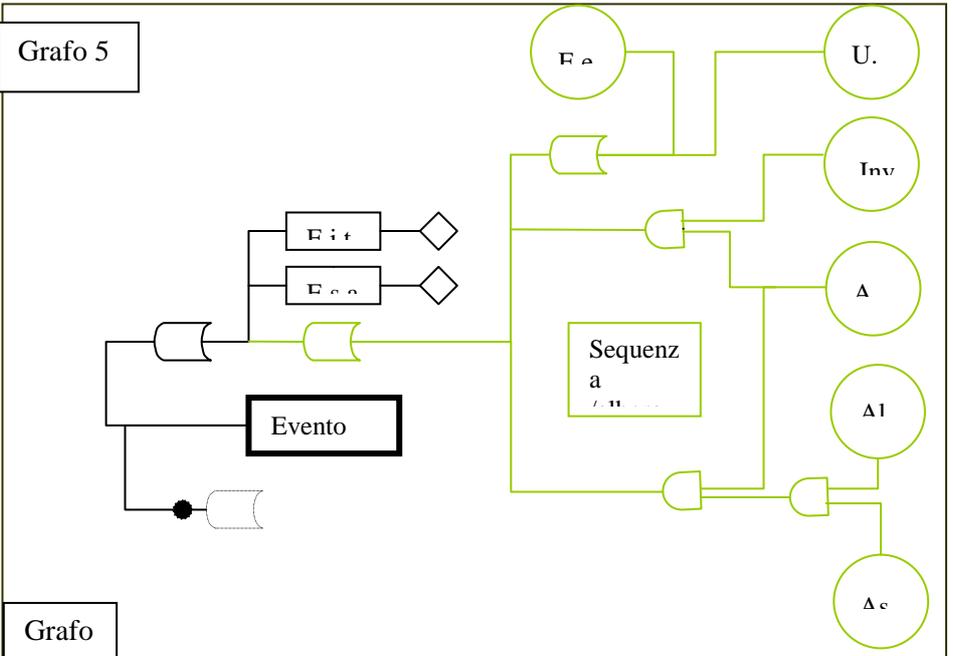
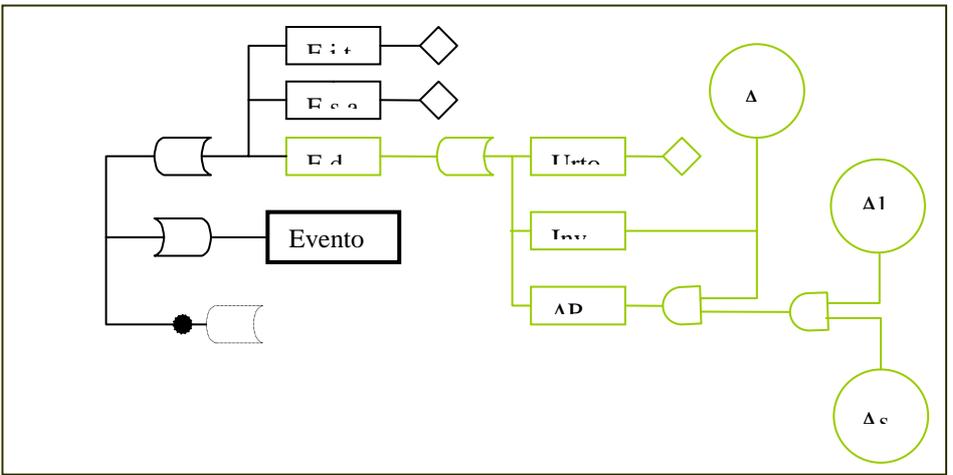
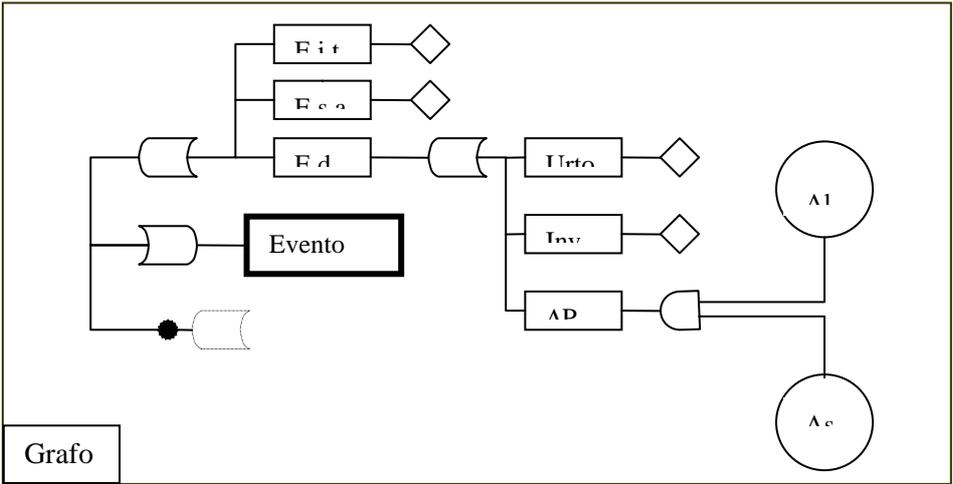
Come altrove già riportato una valutazione di questo tipo permette una articolazione

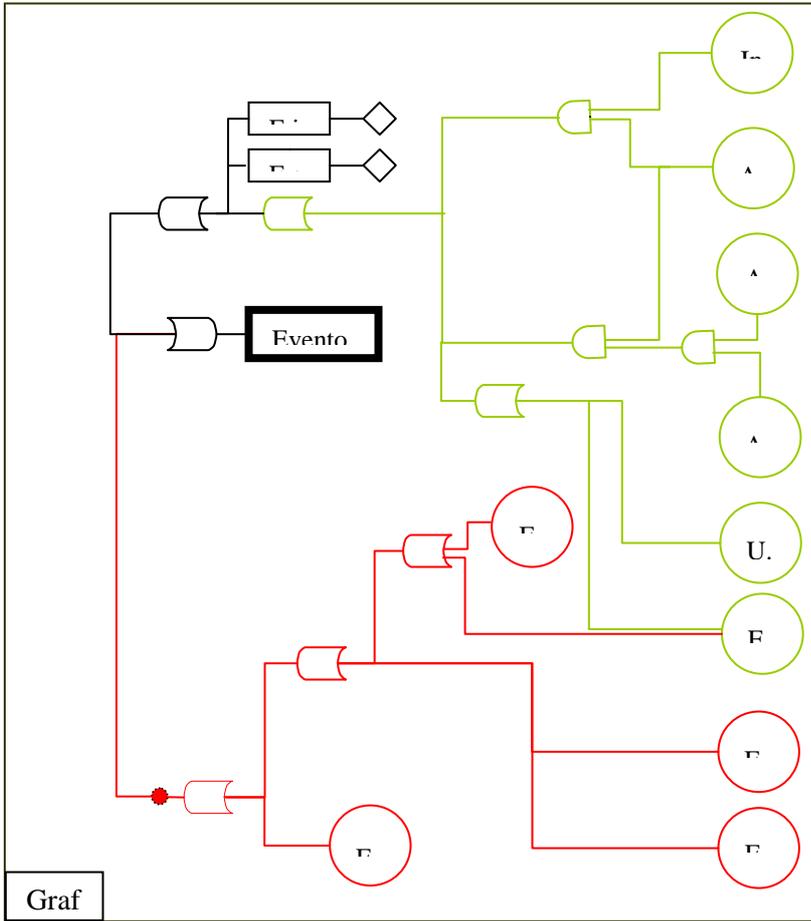
<i>P</i>						
5	5	10	15	20	25	
4	4	8	12	16	20	
3	3	6	9	12	15	
2	2	4	6	8	10	
1	1	2	3	4	5	
		1	2	3	4	5 <i>G</i>

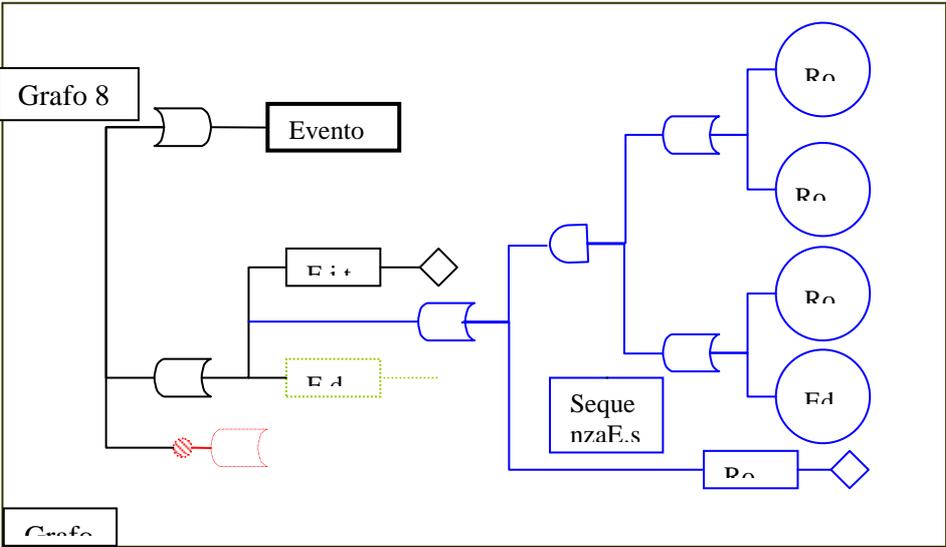
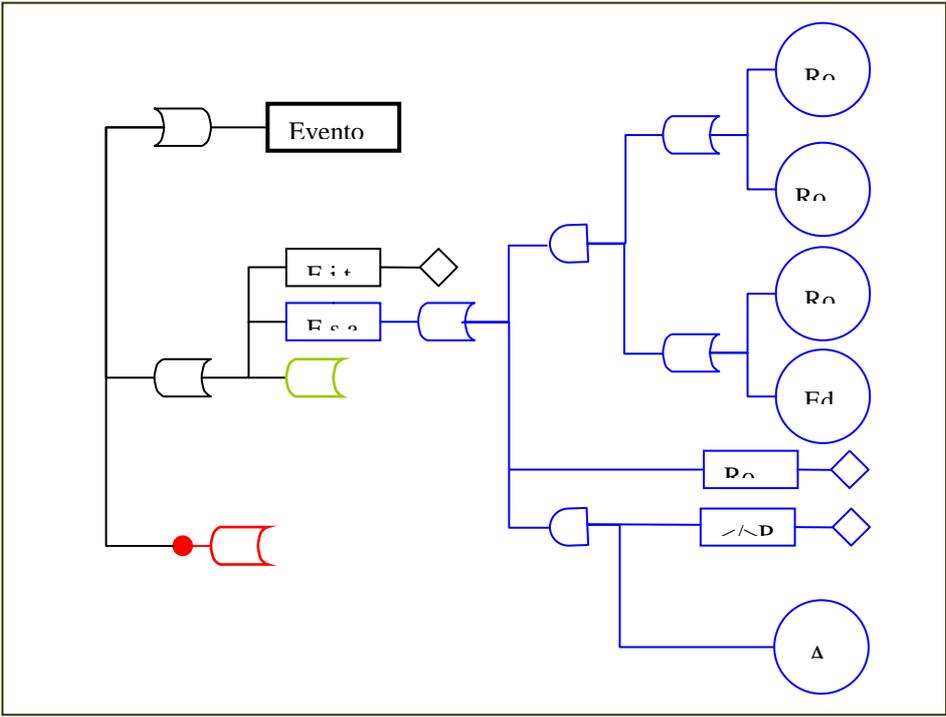
10.4 – Applicazione della tecnica F.T.A. allo studio di una deviazione di un parametro di controllo

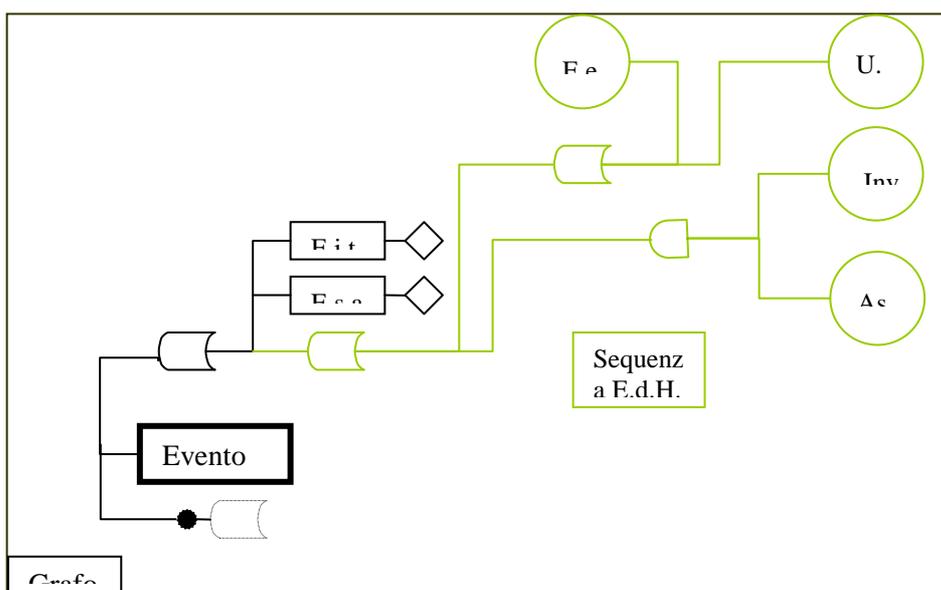
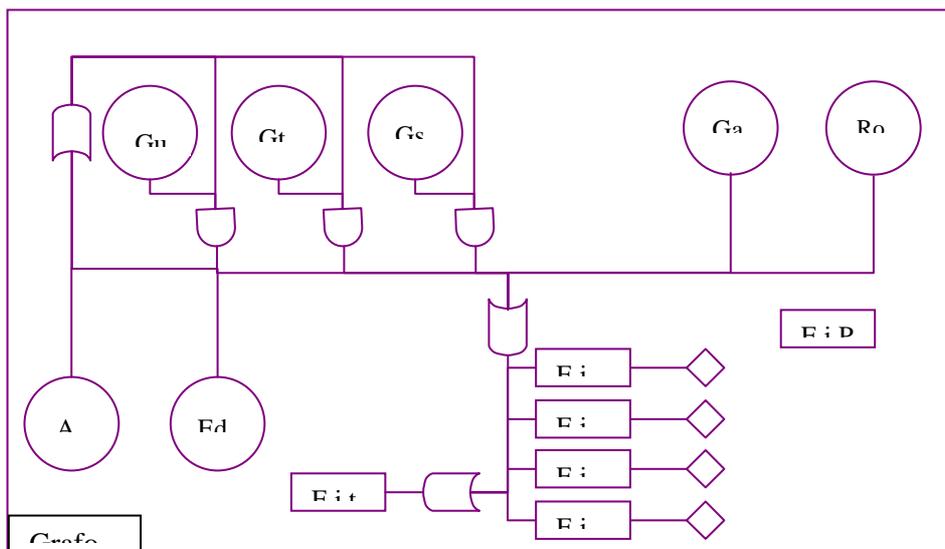


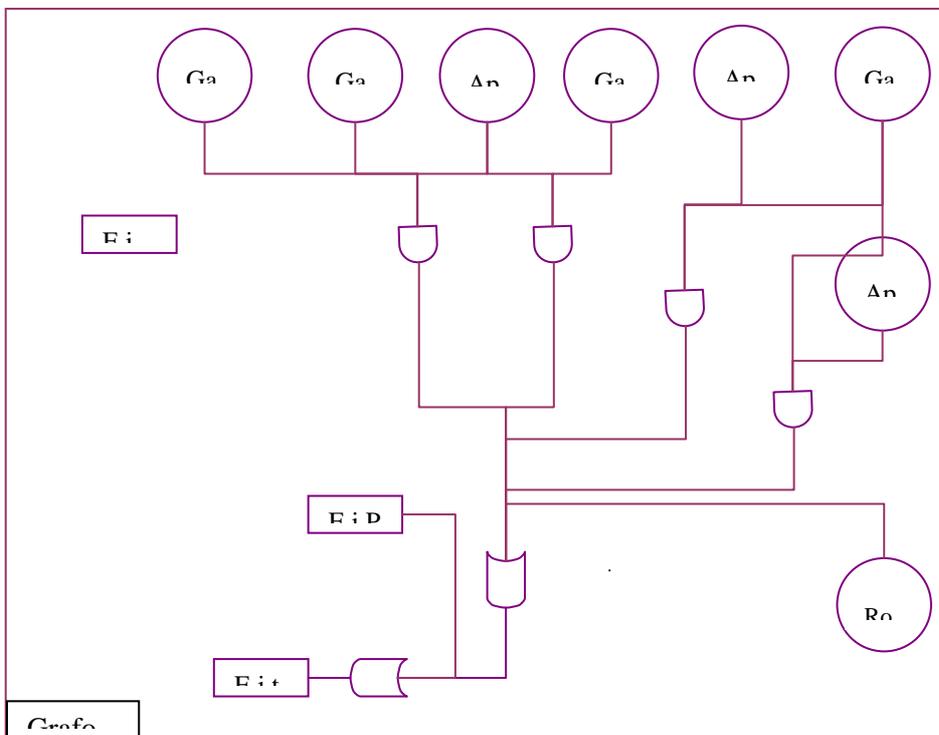
Grafo 3











A. 1 RICHIAMI DI STATISTICA

A. 1.1 Definizione delle grandezze statistiche utilizzate

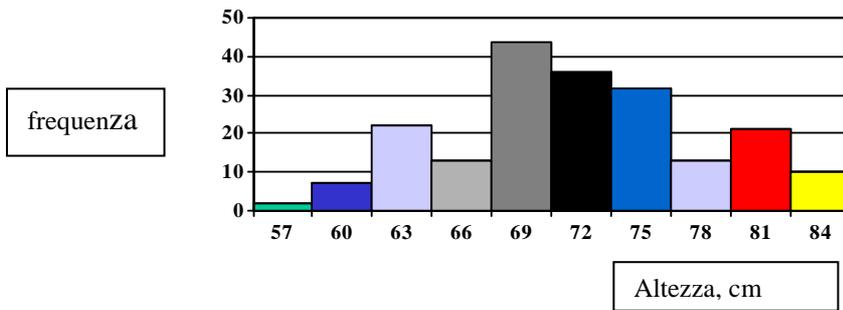


Fig. A. 1.1 : Istogramma frequenze/altezze

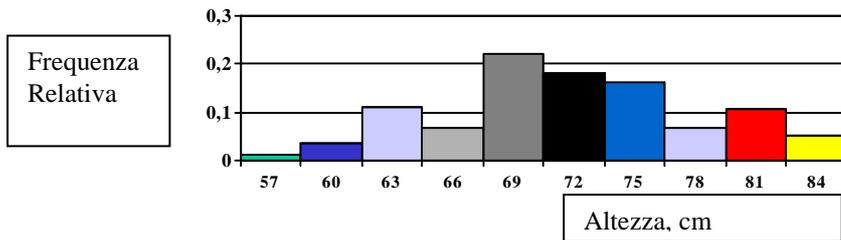


Fig. A. 1.2 : Istogramma frequenze relative/altezze

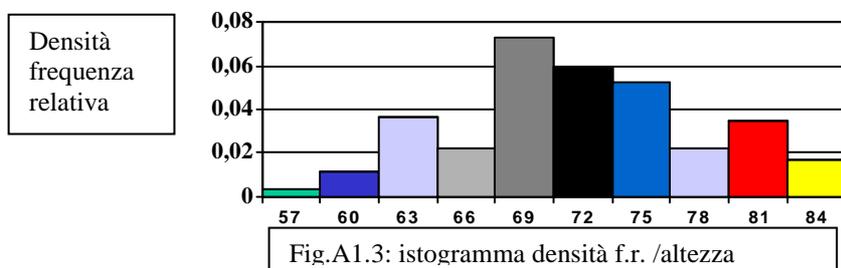


Fig.A1.3: istogramma densità f.r. /altezza

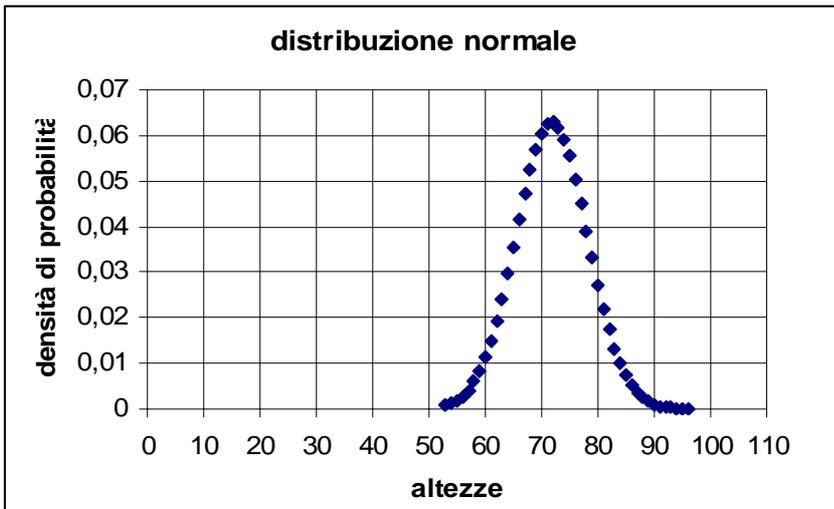


Fig. A1.4 : esempio di distribuzione continua: distribuzione normale

A. 1.2 Distribuzione normale

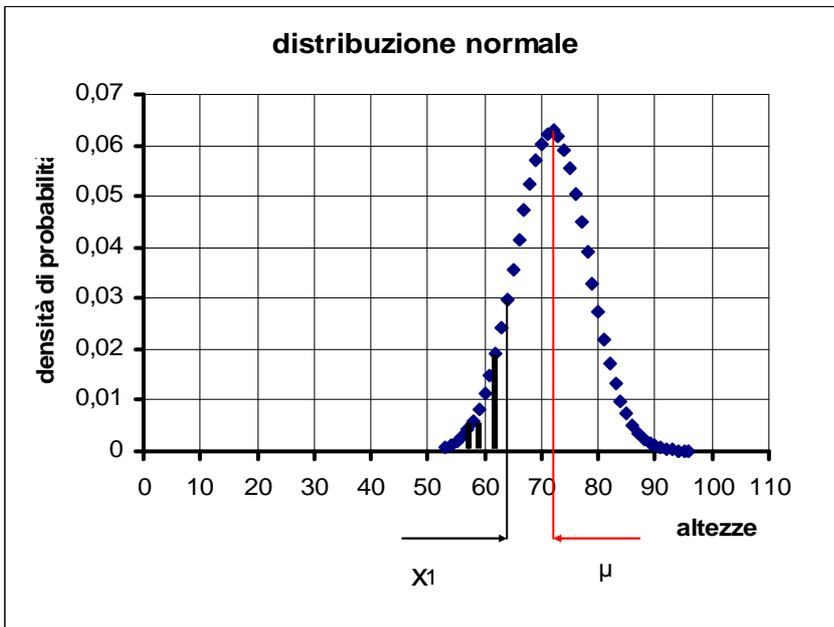


Fig. A. 1.5 : valutazione delle probabilità su di una distribuzione

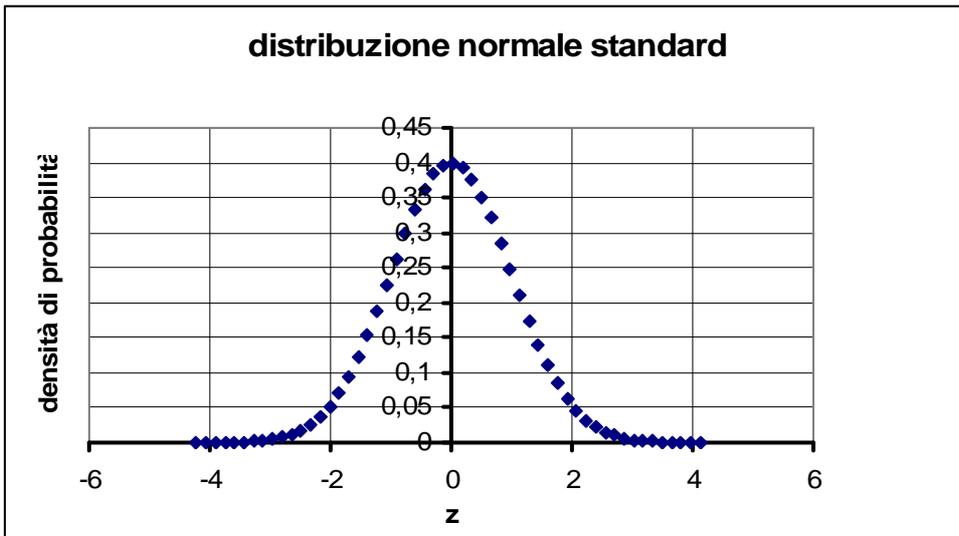


Fig. A. 1.6 : distribuzione normale standard

A. 1.3 Accettabilità dei dati e limite di confidenza

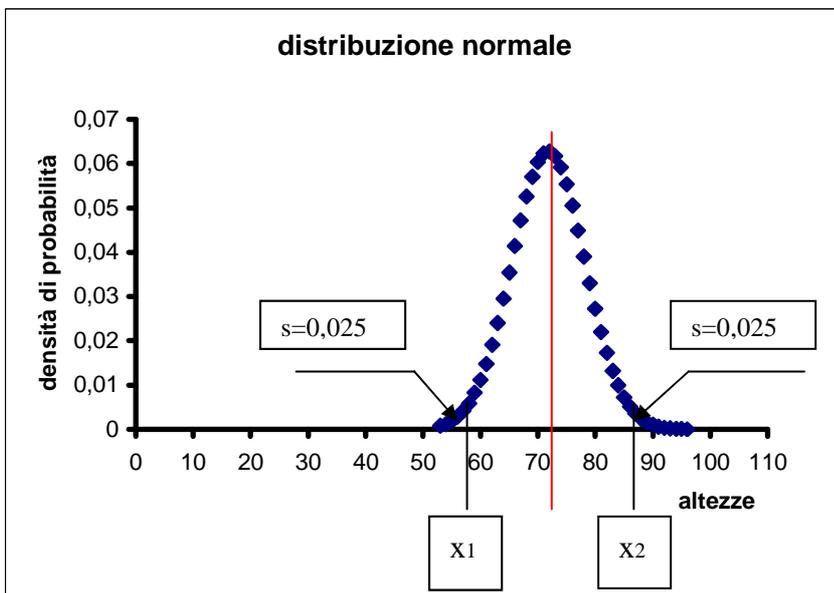


Fig. A. 1.7: intervallo di confidenza al 95%

