

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria della produzione industriale e dell'innovazione tecnologica

Tesi di Laurea Magistrale

Installazione e validazione di una linea di produzione in un'azienda farmaceutica

Relatore: Prof. Maurizio Schenone Candidato: Alessandro De Coll'

Sessione di Laurea Luglio 2021

Sommario

In	troduzi	one		. 3
1	L'azi	enda	3	. 5
	1.1	La st	toria	. 5
	1.2	Stab	pilimenti e sedi	. 7
	1.3	II bu	ısiness	. 7
	1.4	I pro	odotti e le linee produttive	8
	1.4.3	L	Reparto packaging	9
	1.4.2	2	Reparto liquidi	18
2	L'Ind	lustri	ia farmaceutica	25
	2.1	Reg	ole ed obblighi	25
	2.1.3	L	Le SOPs	26
	2.1.2	2	Criticità locali	29
	2.1.3	3	Criticità strumenti	30
3	Qua	lity A	Assurance Department	32
	3.1	Doc	umenti e protocolli di validazione	32
	3.1.2	L	URS	33
	3.1.2	2	IQ	33
	3.1.3	3	oq	36
	3.1.4	1	PQ	38
	3.1.5	5	PVP	11
	3.1.6	5	FAT	45
	3.1.7	7	SAT	48
	3.2	Attiv	vità di validazione4	49
4	II Pro	ogett	to	51
	4.1	Desc	crizione prodotto5	52
	4.2	Desc	crizione reparto5	54
	4.3	Line	ea e macchine	56
	4.4	Utili	ities	52
	4.5	Doc	umenti e protocolli6	53
5	Con	clusic	oni (35
Ri	ngrazia	ment	ti6	57
Ri	hliograf	fia		รล

Introduzione

Questi ultimi due anni non sono stati semplici, è scoppiata una pandemia di livello mondiale, la gente ha dovuto cambiare il modo di vivere e l'economia ne ha risentito molto; le aziende al posto che assumere licenziano la gente o chiudono i battenti, i ristoranti e i bar falliscono e chiudono e il turismo cala in maniera critica. Un solo settore non ha sentito in maniera così importante di questa crisi, ed è il settore farmaceutico, che con l'avvento della pandemia ha continuato a crescere; molte aziende stanno cambiando per cercare di adattarsi, la necessità di produrre vaccini e dispositivi medici utili a contrastare il virus le sta facendo cambiare, chi installando nuove linee produttive e chi trasformando ciò che già ha. Il secondo è il caso di Aesica, azienda farmaceutica situata vicino a Torino dove ho avuto la possibilità e il piacere di lavorare negli ultimi mesi.

Iniziando ad Aprile e proseguendo fino a inizio Luglio ho svolto le 450 ore di tirocinio del quinto anno della laurea magistrale in Ingegneria della produzione industriale e dell'innovazione tecnologica presso questa azienda farmaceutica. Sono stato contattato in seguito alla mia applicazione online al loro annuncio di ricerca, relativo a mansioni principalmente a carico del dipartimento di "assicurazione di qualità", ossia ad attività per la validazione e il controllo di tutto ciò che riguarda l'azienda.

Durante il primo colloquio mi è stato comunicato che inizialmente ci sarebbe stato un periodo di training e di ambientamento all'interno dell'azienda e delle strette regole che riguardano l'industria farmaceutica in generale, che si sarebbe focalizzato in un secondo momento su un progetto in particolare, di cui parlerò più approfonditamente nella sezione apposta dedicata "Il Progetto".

All'interno di questo documento andrò a parlare dell'azienda ospitante Aesica, facente parte della multinazionale Recipharm S.A. del settore farmaceutico, definendo e spiegando le principali norme specifiche che lo riguardano e le varie procedure proprie dello stabilimento. Sarà presente un accenno ad alcune nozioni fondamentali per sopravvivere in questa realtà, come le principali conoscenze necessarie riguardo ai farmaci e riguardo alle criticità di strumenti e ambienti.

Prima di entrare nel vivo con la spiegazione e lo svolgimento del progetto principale del tirocinio e della tesi sarà presente un'introduzione al dipartimento che mi ha ospitato, dove verranno trattate le principali attività e i principali documenti e protocolli, fondamentali per intendere a pieno l'utilità e l'importanza del lavoro svolto.

Si arriverà quindi al capitolo 4, quello appunto relativo al progetto. Al suo interno vi sarà una spiegazione generale del progetto seguita da una più specifica dove si andranno a vedere ed analizzare le attività svolte, i macchinari installati e tutto ciò che è stato eseguito per raggiungere l'obbiettivo prefissato inizialmente.

L'intenzione di questo documento è quella di raccontare e spiegare l'esperienza del tirocinio, analizzandone difficoltà e insegnamenti, problemi che son sorti e soluzioni che son state trovate, cercando di dare una chiara idea del percorso svolto trattando questi argomenti con l'attenzione che meritano, definendo e spiegando l'importanza del settore farmaceutico e delle conseguenze che questa importanza ha sulla vita dell'azienda, sia vissuta in prima persona che non, cercando di trasmettere i valori e le conoscenze che ho potuto vedere e fare miei durante questo periodo.

1 L'azienda

Recipharm è un gruppo di aziende farmaceutiche che nasce in Svezia e si sviluppa in tutto il mondo nel corso della sua esistenza. Al giorno d'oggi si posiziona tra le 10 maggiori organizzazioni di sviluppo e produzione di prodotti farmaceutici al mondo, potendo contare su numerose sedi e più di 9000 dipendenti. Il gruppo fornisce alle aziende farmaceutiche servizi end-to-end di sviluppo e produzione, oltre ad un'ampia gamma di forme di dosaggio dei farmaci, ossia conoscenze sui metodi con cui le molecole dei farmaci vengono erogate ai siti d'azione nell'organismo. Solo qualche anno dopo la sua fondazione l'azienda sviluppò l'idea del CDMO business (Contract Development and Manufacturing Organization), cioè lo sviluppo e la produzione di forme farmaceutiche "per conto" delle grandi multinazionali del settore. Sviluppandosi in questa direzione l'azienda deve sottostare alle regole e agli standard dettati dalla "casa madre" per quanto riguarda gli impianti, la manutenzione, la qualità e la sicurezza. Il settore del CDMO che negli ultimi anni ha registrato un'importante crescita ha raggiunto e superato in Europa il valore di 5 miliardi di euro, e l'Italia vi si posizione come la più grande attrice di questo mercato.

Recipharm è stata la prima azienda farmaceutica al mondo ad ottenere una certificazione ISO 14001 per tutti i suoi siti. Anche il discorso relativo all'inquinamento e all'ambiente ha avuto grande importanza per la direzione aziendale, e l'implementazione di un'ampia politica ambientale ha permesso all'azienda di ottenere un vantaggio sulla concorrenza e un ottimo appeal sulle aziende clienti.

Nel corso degli anni, l'ottimo lavoro svolto, le acquisizioni portate a termine e lo sviluppo aziendale hanno permesso a Recipharm di imporsi come una delle principali potenze nel suo settore, raggiungendo valori di fatturato notevoli, soprattutto dopo l'acquisizione milionaria di una società britannica quotata in borsa, e soddisfacendo dipendenti e clienti in tutto il mondo.

1.1 La storia

Recipharm nasce in Svezia nel 1995, fondata dal capo dello stabilimento e dal manager aziendale che lavoravano presso lo stabilimento produttivo svedese che chiuse i battenti in quell'anno per trasferirsi al Sud d'Europa. I due, potendo contare sulla loro grande esperienza, provarono a prendere il controllo dello stabilimento appena chiuso, e rimanendo nel settore farmaceutico che ben conoscevano, cominciarono a servire Apoteket, quello che al tempo era il loro unico cliente, un'azienda svedese di proprietà statale che aveva il monopolio assoluto sulla vendita al dettaglio di farmaci all'interno del paese.

Lo spirito imprenditoriale e le grandi capacità nel settore hanno contraddistinto Recipharm fin dai primi anni di attività; grazie alla sua forte cultura aziendale (tipica delle aziende nordiche),

ai suoi valori e alla sua capacità di distinguersi tra la competenza, è stata in grado tramite acquisizioni ed espansioni varie nel corso degli anni, di diventare la grande azienda di livello mondiale che è oggi. La grande svolta dal punto di vista del valore aziendale è arrivata nel 2014, anno in cui Recipharm è diventata una società per azioni quotata alla Borsa di Stoccolma.

Nel 2021 Recipharm ha raggiungo obbiettivi incredibili, contando su una presenza territoriale che si espande dall'estremo est asiatico fino all'America settentrionale, coprendo la totalità dell'Europa e servendo anche alcuni paesi africani. Questo grazie sì alla sua crescita, ma soprattutto all'acquisizione del gruppo inglese Consort Medical, che ha aggiunto ai già numerosi dipendenti di Recipharm circa 2500 nuove unità e una decina di strutture sparse per tutta Europa, permettendole di raggiungere i 2,3 miliardi di euro di valore.

L'importanza e la grandezza di Recipharm sono argomenti fondamentali da affrontare parlando della storia dell'azienda, ma il sito produttivo che mi ha ospitato è diventato di proprietà di Recipharm solo nel 2020, e per questo motivo mi sembra doveroso dilungarmi ulteriormente per descrivere e raccontare la storia del sito nello specifico.

Il sito ospitante l'azienda venne costruito nel 1986 quando una multinazionale belga decise di ampliare i suoi confini e di aprire un nuovo sito produttivo in Italia, principalmente per riuscire a soddisfare la domanda italiana, potendo contare su una capacità produttiva di circa 4 milioni di pezzi all'anno. Fin dai primi anni di attività l'azienda si è focalizzata molto sulle attività di ricerca e sviluppo di nuovi medicinali e di nuovi dispositivi medici, il cui successo le ha permesso una rapida e molto importante crescita.

Nei primi anni il sito italiano venne specializzato nella produzione di compresse da destinare non solo al mercato italiano, bensì a tutto quello europeo e parte di quello asiatico. Questo business basato sulla produzione di compresse continuò per una ventina di anni, fino al 2008, quando si decise di spostare il focus sulle attività di confezionamento e non più sulla produzione delle compresse. In parallelo si estese il catalogo di prodotti iniziando la produzione di soluzioni sterili iniettabili e soluzioni orali.

Vista la grande capacità produttiva che superava i 70 milioni di confezionamenti all'anno e le tecnologie (macchinari e processi) innovative, il sito cominciò a lavorare anche per altre aziende farmaceutiche. Questa situazione continuò negli anni fino al 2011, dove il catalogo dei prodotti divenne ancora più ampio e l'azienda proprietaria del sito cambiò. Il sito venne acquistato da Aesica che ne mantenne le caratteristiche principali ampliandone sia il mercato, sia la gamma di prodotti offerti, aggiungendo nuove tipologie di compresse e di soluzioni orali. La società Aesica proprietaria del sito di produzione entra a far parte del gruppo Consort Medical, un'organizzazione di sviluppo e produzione di dispositivi di somministrazione di farmaci. Il gruppo viene acquisito nel 2020 da Recipharm, società per azioni quotata alla Borsa di Stoccolma dall'Aprile del 2014, che nel corso degli anni ha acquistato ed acquisito stabilimenti in diversi paesi europei, tra cui appunto in Italia, in Francia, in Germania e in Spagna, paesi con cui lo stabilimento che mi ha ospitato ha avuto molti rapporti per

l'interscambio di processi e procedure fondamentali per la produzione dei prodotti che formano il catalogo di Recipharm.

Al giorno d'oggi Recipharm può contare su più di 9000 dipendenti divisi nelle circa 40 sedi sparse in tutto il mondo, coprendo la fornitura di oltre 100 mercati in tutto il mondo, includendo oltre all'Europa e all'Asia nella loro totalità anche gran parte dell'America Settentrionale.

1.2 Stabilimenti e sedi

Recipharm nasce in Svezia, al Sud di Stoccolma dove apre il suo primo stabilimento, che poteva contare su circa 150 dipendenti. L'espansione della società cominciò negli anni tra il 1998 e il 2004, durante i quali vi fu l'acquisizione di tre ulteriori stabilimenti sul suolo svedese. Per vedere il primo stabilimento fuori dal paese di origine bisogna aspettare il 2007, anno durante il quale la società acquistò un sito produttivo a Monts, in Francia. Nei tre anni successivi l'espansione aziendale entrò nel vivo, con l'acquisizione di ulteriori stabilimenti in Francia e in Svezia, ed aumentando la presenza europea espandendosi anche nel Regno Unito, in Germania, in Svizzera e in Spagna. L'espansione si è fermata fino all'anno 2014, anno in cui la società è diventata una società per azioni quotata nella Borsa di Stoccolma, azione che ha spinto la dirigenza a decidere per una politica di espansione delle attività sia per acquisire maggiore capacità, ma anche per raggiungere nuovi mercati e nuove tecnologie. In conseguenza alla quotazione, infatti, vi fu l'acquisizione di stabilimenti in Francia, Italia e Portogallo già nel 2014, e in Israele, in India e negli Stati Uniti negli anni tra il 2015 e il 2018, accompagnati da ulteriori investimenti sul suolo italiano, spagnolo francese e inglese. Nel 2021 Recipharm può contare su più di 30 stabilimenti tra ricerca, sviluppo e produzione suddivisi in più di 10 Paesi, che ospitano più di 9000 dipendenti.

1.3 Il business

Il business a cui si è dedicato lo stabilimento che mi ha ospitato durante questo periodo di tirocinio è cambiato spesso nel corso degli anni, sia a causa dei vari cambi di proprietà, ma anche a causa delle innovazioni intraprese e delle ristrutturazioni ed ampliamenti eseguiti nel tempo. Andando con ordine cercherò di spiegare come è evoluto e come è cambiato il focus dello stabilimento, che dal lontano 1986 produce e commercializza medicinali destinati al mercato italiano, ma che nel corso degli anni è riuscito ad ampliare il suo mercato e a differenziarsi in modo da poter raggiungere clienti che si estendono al giorno d'oggi dall'America fino a coprire la totalità dell'Asia.

Nell'anno 1986 la multinazionale belga apre lo stabilimento situato nelle vicinanze di Torino con l'obbiettivo di produrre compresse destinate al mercato italiano. La produttività del sito raggiungeva i 4 milioni di pezzi all'anno, cifra che all'epoca era sufficiente per coprire

un'ottima fetta del mercato. La produzione prevedeva principalmente compresse per il sistema nervoso. È nel 1990 che avviene il primo sostanziale ampliamento con la produzione di un farmaco antiallergico per tutto il mondo ad eccezione degli Stati Uniti. Questa politica prosegue fino al 1996, anno in cui il sito cambia totalmente tipologia di produzione e amplia il suo catalogo a più prodotti sia fabbricati interamente all'interno dello stabilimento, sia fabbricati esternamente e solo confezionati nel sito.

I prodotti soggetti solo ad attività di packaging e non di produzione si limitano alle compresse, e si suddividono in tre categorie, ovviamente ognuna con la sua linea di confezionamento dedicata. La prima è rappresentata dai farmaci ad azione analgesica e antipiretica, la seconda è costituita da farmaci antistaminici e la terza dagli antiinfiammatori. Questi prodotti arrivano in contenitori di ampie dimensioni sigillati dalle aziende che li fabbricano e vengono confezionati in blisters e quindi astucciati: materiali e testi variano a seconda del paese di destinazione in accordo con le informazioni trasmesse dalle aziende clienti e titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

La seconda parte del business dello stabilimento è rappresentata invece dalla produzione vera e propria di medicinali in forma liquida, che si racchiudono in tre macrocategorie: gli iniettabili, gli sciroppi e le gocce. Ognuna di queste categorie ha peculiarità e caratteristiche proprie e uniche, che determinano sia i livelli di criticità degli strumenti e dei processi, sia i livelli di criticità dei locali dove vengono trattati i prodotti, implicando così controlli e gestione degli ambienti molto dettagliati e frequenti.

Nel momento del mio ingresso in azienda la situazione era quella descritta, ma durante il periodo di stage ho preso parte in maniera fondamentale all'implementazione del progetto riguardante il "Medical Device", ossia un nuovo prodotto che si è iniziato a produrre e commercializzare solo negli ultimi mesi, che non rientra nella categoria farmaci , la cui produzione deve avvenire in accordo al file di registrazione e secondo i requisiti della norma ISO 13485 che regolamenta il sistema generale di qualità , la tipologia di controlli e la gestione di strumenti, processi, ambienti .

Le operazioni di produzione, packaging e di stoccaggio avvengono tutte al piano terra dello stabilimento, ambiente che ospita più di 10 linee produttive e che può contare sulla forza lavoro di più di 100 operai.

1.4 I prodotti e le linee produttive

Come già spiegato all'interno del paragrafo precedente i prodotti gestiti dal sito produttivo sono cambiati durante gli anni e vi è stato un incremento sia in quanto a tipologie di prodotti ma anche in quanto a capacità produttiva e dunque unità prodotte. All'interno di questo capitolo si parlerà nello specifico di ogni prodotto (i nomi propri dei prodotti saranno censurati causa specifica richiesta dell'azienda) e della linea produttiva ad esso associata, cercando di

evidenziare criticità e caratteristiche principali di entrambi, partendo dal reparto packaging, passando per il reparto liquidi ed arrivando al nuovo reparto relativo al "Medical Device".

1.4.1 Reparto packaging

Per quanto riguarda questo reparto i prodotti gestiti sono di tre tipologie fondamentali, che poi ovviamente si vanno a differenziare in base alle specifiche dettate dal cliente, e si tratta di farmaci ad azione analgesica e antipiretica, farmaci antistaminici (la categoria che presenta più varietà di prodotti) e farmaci antinfiammatori che però vengono sottoposti solo ad attività di controllo e di rilascio. Si svolgono attività di packaging anche per compresse gastroprotettrici, in piccole quantità e lavorate su una sola linea, e per compresse ipolipemizzanti.

1.4.1.1 Analgesici

Per quanto riguarda i prodotti analgesici la produzione (confezionamento partendo dalle compresse sfuse) si effettua principalmente su una linea produttiva chiamata Partena 1 (il nome deriva dal fornitore dei macchinari), linea all'avanguardia in grado di riordinare le compresse sfuse e di effettuare la termoformatura dei blisters nello stesso momento all'interno della sua prima macchina, la Partena M92 (Figura 1), blisteratrice e riordinatrice progettata e costruita proprio per il settore farmaceutico nel rispetto delle norme GMP. La macchina è in grado di gestire diversi materiali sia per la termoformatura dei blisters, dove solitamente si utilizzano specifici tipi di PVC o di alluminio, che per la copertura degli stessi, potendo utilizzare diversi tipi di alluminio o il polipropilene. Una delle caratteristiche principali della macchina è la sua facilità di utilizzo e di controllo, dovute sia all'ottima progettazione dei componenti sia alla sua struttura che per quanto possibile è semplice ed intelligente. Partendo dalla bobina del materiale di formatura il percorso fino all'area di taglio è il più breve e lineare possibile e offre all'operatore la possibilità di visione e controllo di tutte le funzioni eseguibili. L'attento design volto a separare le aree che racchiudono i movimenti meccanici e le aree dedicate alla movimentazione del prodotto permettono rapidità nell'esecuzione di un cambio prodotto o cambio formato. Questa macchina, gestendo e trattando il prodotto nei suoi primi stadi, quando è ancora sfuso e dunque a contatto con l'aria, forma da sola la parte relativa al confezionamento primario del prodotto, e difatti si trova in un ambiente più controllato separato dal resto della linea.



Figura 1: Macchina Blisteratrice Partena M92

Una volta terminate le attività di confezionamento primario i blisters vengono trasportati attraverso un nastro trasportatore, sempre rimanendo all'interno della linea, nell'ambiente del confezionamento secondario, ossia dove le compresse già all'interno dei blisters vengono astucciate nel tipo di confezionamento finale. Arrivati a questo punto i prodotti passano attraverso a una macchina Astucciatrice (Figura 2), fornita dall'azienda CAMpackaging, modello HV, che rileva la presenza dei blisters e richiama l'astuccio e il foglietto illustrativo di conseguenza.



Figura 2: Macchina Astucciatrice CAM modello HV

L'astuccio tramite pinze viene "formato" in quanto in macchina viene immagazzinato piatto per ottimizzare lo spazio e la possibilità di carico e riempito (attività illustrata in Figura 3) con i prodotti e il prospetto grazie alla spinta di pistoni ad aria compressa, prima di essere chiuso ovviamente senza formare ammaccature e senza rompere l'astuccio stesso. L'unica attività

destinata all'operatore di linea è quella di controllare e mantenere sempre disponibili gli astucci "grezzi" e i foglietti illustrativi, che vengono stoccati in forma di bobina.

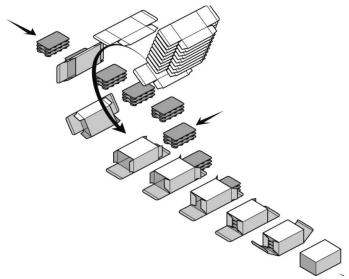


Figura 3: Attività di formatura e riempimento astucci

Per quanto riguarda questi prodotti, sia le dimensioni delle compresse (250/500 mg) sia la quantità di compresse/blisters per astuccio sono variabili e dipendono dalle richieste dei clienti, e dunque i cambi formato possono essere abbastanza frequenti; caratteristica fondamentale di questa macchina è la presenza del programma Mechanical Memory[®], che permette di effettuare le operazioni di cambio formato in meno di 10 minuti, trasformandolo in una serie di operazioni rapide e preimpostate, senza necessitare di un operatore estremamente formato ed addestrato.

Una volta inseriti i prodotti e le sue componenti all'interno degli astucci questi ultimi passano attraverso una bilancia dinamica che, conoscendo il formato e quindi il peso previsto per l'astuccio completo, determina se conforme o meno il prodotto in process, scartandolo se non conforme e passandolo alla macchina successiva se conforme. La macchina seguente è una delle macchine più innovative dello stabilimento, la bollinatrice fornita dall'azienda Marchesini modello BL-A420, acquistata nel 2020 e validata e messa in uso all'inizio dell'anno corrente. La macchina è in grado di gestire ampi range di dimensioni per gli astucci e presenta alcuni componenti volti a stampare la DataMatrix e una telecamera, fondamentale per il suo controllo. In questo modo la bollinatrice è in grado di serializzare i prodotti, oltre all'applicazione dell'adesivo anticontraffazione applicato sulla chiusura dell'astuccio. Questo processo è fondamentale per il tracciamento dei prodotti, soprattutto per quelli destinati a mercati meno sicuri come, ad esempio, quelli del sud est asiatico, sempre molto rischiosi per il discorso del commercio illegale dei farmaci. La questione del bollino è molto importante e assolutamente dipendente dal cliente e dal mercato; per esempio per i prodotti destinati al mercato italiano vi è l'obbligo dell'applicazione del bollino che riporta codice prodotto ed un numero sequenziale che ne permette la rintracciabilità.

Questi bollini arrivano in bobine direttamente dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, e non vengono trattati se non per il carico in macchina e l'applicazione.

I prodotti proseguono sulla linea ed entrano nella fardellatrice, macchina molto versatile fornita da IMA. Della linea in questione questa è la macchina più vecchia, prodotta negli ultimi anni del secolo scorso, ma continua a offrire grande versatilità e ottima affidabilità. Progettata per l'impacchettamento e l'imballaggio di vari prodotti trova la sua utilità nel fardellare con film di plastica gli astucci a gruppi, prima di inserirli all'interno degli shippers se il formato lo permette. Il ciclo di lavoro è completamente automatico, caratteristica importante per la scelta di un macchinario, che permette di aumentare i carichi di lavoro senza dover aumentare il personale presente sulla linea. L'unica eccezione sull'automazione della macchina riguarda il cambio della bobina di film termoretrattile e sigillabile a caldo, che necessita della presenza e dell'intervento di un operatore. Il fatto che sia una delle macchine più datate del sito, ma che sia tuttora in utilizzo è prova dell'elevata qualità che offre e della sua ottima versatilità.

Con questa macchina si chiude la prima linea analizzata, il cui output dipende come già detto dal formato che sta lavorando e che può consistere o in scatoloni riempiti automaticamente dalla fardellatrice, già pronti per far parte dei pallet di spedizione, oppure in gruppi di prodotto fardellati ma non incartonati, che vengono messi all'interno degli scatoloni manualmente dagli operatori di linea, attività che ritarda il ciclo di lavoro e dilata i tempi di produzione. Per quanto riguarda le performance della linea in questione è importante analizzare il prodotto in quanto il collo di bottiglia si sposta da una macchina all'altra a seconda della capienza degli astucci. Di fatto la macchina termoformatrice ha capacità di formatura di un massimo di 50 battute al minuto, producendo ad ogni battuta 4 blisters. L'altra macchina relativamente critica è l'astucciatrice, che riesce a riempire anch'essa un massimo di 50 astucci al minuto. Come è abbastanza logico dedurre il collo di bottiglia dipende dal formato degli astucci, in quanto se si producono astucci da più di 4 blisters la macchina che determinerà le performance è la termoformatrice, mentre se il formato sarà da meno di 4 blisters sarà l'astucciatrice a determinare la velocità e la produttività della linea.

La grande versatilità della linea e la qualità delle macchine che permettono cambi formato e cambi di prodotto molto rapidi sono la principale motivazione per cui la linea non viene dedicata solo ai farmaci analgesici, ma sulla Partena 1, anche se in minime quantità e con bassa frequenza, vengono impacchettate anche capsule di Esomeprazolo, un inibitore della pompa protonica, che è una proteina presente nella membrana delle nostre cellule. Il farmaco viene solitamente utilizzato per trattare il reflusso gastroesofageo e per curare o prevenire la comparsa e la ri-comparsa di ulcere, soprattutto per pazienti che assumono Fans (farmaci antinfiammatori non steroidei).

1.4.1.2 Antistaminici

Per quanto riguarda questa categoria di farmaci la produzione (anch'essa consiste in operazioni di packaging in quanto il prodotto viene spedito direttamente dal cliente) si effettua su più linee. Andando con ordine comincerei ad analizzare la linea Partena 2, che ha

in comune con la linea vista in precedenza diverse macchine, come la prima della parte primaria, la Partena M92, la bilancia dinamica e alcune componenti dell'astucciatrice, come il sistema piega prospetti e la stampante per i datamatrix. Dunque una volta che le compresse vengono inserite e sigillate nei blisters escono dal reparto di confezionamento primario e arrivano nel secondario, incontrando come prima macchina l'astucciatrice, sempre offerta dall'azienda CAM, ma modello K0 (Figura 4), la cui caratteristica principale è la grande corona rotante che si può notare in figura che permette il confezionamento di svariati prodotti in svariati formati (come vedremo vi sono molti prodotti gestiti su questa linea). Questo modello prodotto a metà anni '90 completa la sua ottima versatilità con prestazioni molto buone, che possono raggiungere i 500 astucci prodotti al minuto. La sua particolare struttura che ben divide la parte meccanica e la zona di confezionamento rendono pulizia e cambio formato attività rapide e semplici, che non necessitano di operatori esperti per essere svolte.

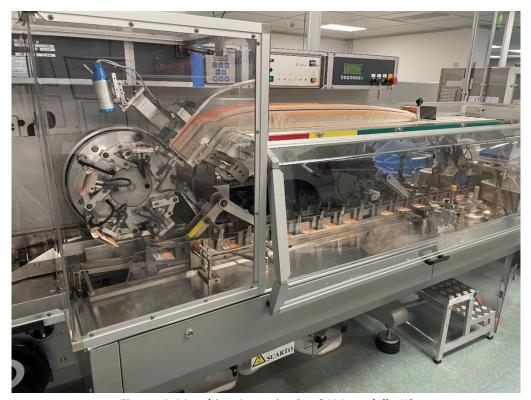


Figura 4: Macchina Astucciatrice CAM modello KO

Il processo di formatura astuccio e riempimento dello stesso con blisters e foglietto illustrativo si può vedere nella figura soprastante, dove l'astuccio viene formato girando sulla corona e riempito una volta allineato con il nastro trasportatore.

Gli astucci preparati, come sulla Partena 1, vengono pesati e controllati da una bilancia dinamica che permette di individuare e scartare i difetti, e che fa proseguire invece gli astucci completi. La macchina seguente è l'ottima track pack offerta da Marchesini (Figura 5), macchina all'avanguardia che combina la qualità dell'etichettatrice BL-A415 (predecessore dell'ottima BL-A420 presente su Partena 1) con la versatilità dell'incartonatrice PS300,

formando una compatta macchina di meno di 3,5 m di lunghezza che può arrivare a gestire più di 200 blisters al minuto, ma la cui velocità viene determinata dalle macchine a monte. La track pack unisce quindi le attività di serializzazione, anticontraffazione e aggregazione in una singola macchina, rimanendo di semplice utilizzo e non necessitando così di operatori particolarmente preparati. L'operazione di packaging finale è anch'essa molto efficace e permette l'incartonamento di diversi formati di astucci dando così ulteriore versatilità alla linea.



Figura 5: Macchina Marchesini modello TrackPack

Proprio grazie a questa versatilità sulla linea Partena 2 si trattano diversi prodotti, tra cui le compresse di bilastina, che trovano il loro impiego nella cura e il trattamento della febbre da fieno, della rinite allergica e dell'orticaria, e le compresse di Cetirizina + Pseudoefedrina, più specifico per le reazioni allergiche, ma con effetti e controindicazioni più importanti.

La categoria di farmaci in questione viene lavorata e confezionata anche sulla linea Partena 3, formata da macchine presenti anche sulle altre Partena e già viste ed analizzate. Per questa ragione passerei direttamente all'analisi delle linee IMA (anch'esse chiamate così a causa del fornitore), utilizzate nella produzione di compresse di Cetirizina + Pseudoefedrina, già viste in precedenza, di sola Cetirizina, e di Levocetirizina, derivato della cetirizina utilizzato per alleviare i sintomi della febbre da fieno.

Le linee IMA sono tre e hanno in comune quasi tutti i macchinari; per questo motivo se ne analizzerà soltanto una e verranno sottolineate le peculiarità e le differenze rispetto alle altre.

Anche le linee IMA, come quelle viste fino ad ora, si estendono su due locali, uno dedicato al confezionamento primario e uno al secondario. All'interno del primo troviamo la macchina

blisteratrice, il cui lavoro consiste nella formatura degli alveoli sul nastro di alluminio grezzo, lo riempimento degli stessi con le compresse, e la loro sigillatura. Prima che vengano chiusi i blisters passano attraverso ad un sistema di visione che controlla se sono completi e se le compresse al loro interno appartengono al tipo di compressa del lotto di produzione, evitando così frammischiamenti molto gravi. Tutti i blister che non rispettano i criteri di qualità vengono ovviamente scartati. Una volta sigillati i blisters non vi è più contatto del prodotto con l'aria, e dunque si può considerare terminato il confezionamento primario; tutti i blisters conformi agli standard di qualità proseguono il loro percorso verso la macchina astucciatrice (Figura 6), la prima tra quelle presenti nel locale del confezionamento secondario.



Figura 6: Macchina Astucciatrice IMA modello A91

Si tratta di una IMA A91, capace di lavorare più di 250 astucci al minuto ma che viene limitata dalle capacità produttive della macchina a monte. Gli astucci, caricati in macchina sformati, vengono appunto formati dalle pinze e riempiti con i blisters (numero dipendente dal formato del prodotto) e con i prospetti, piegati e tagliati durante l'inserimento. Questa macchina non scalda ad alte temperature ma i componenti meccanici di trasporto e di taglio obbligano la presenza dei carter protettivi, ognuno ovviamente controllato da un sensore che blocca la macchina alla loro apertura. Come gran parte delle macchine IMA vi è una netta distinzione fra le parti meccaniche e quelle destinate al movimento del prodotto, caratteristica che facilità e velocizza le operazioni di cambio formato. Per valutare la qualità dell'astucciatrice e la completezza degli astucci lavorati si è posizionata una bilancia alla sua uscita, in modo tale che, impostando a priori il peso previsto per un astuccio completo del formato in lavorazione, si possano scartare tutti quelli non conformi. Questa metodologia di controllo è molto utile

perché non necessitando di telecamere e illuminazioni permette di valutare la completezza e la conformità con le specifiche dei prodotti. È infatti una soluzione largamente utilizzata.

Il percorso degli astucci procede attraverso la macchina bollinatrice BL-A420, già vista ed analizzata parlando della linea Partena 1, una macchina nuova e innovativa capace di stampare e verificare dati variabili su astucci di tutte le dimensioni, motivo per cui si è deciso di installarla su molte delle linee presenti in azienda. Oltre a stampare dati variabili la BL-A420 è in grado anche di sigillare gli astucci tramite l'applicazione dei bollini tamper evident, ossia i sigilli anti manomissione.

Le linee IMA non dispongono di macchine incartonatrici ma terminano con delle fardellatrici che producono gruppi di prodotti che vengono poi incartonati manualmente dagli operatori di linea. La macchina in questione è la fardellatrice IMA BFB 3781, che racchiude in circa 2 m³ tutti i suoi componenti, incluso il nastro trasportatore in uscita. È in grado di eseguire 60/65 fardelli al minuto ma viene solitamente limitata a velocità più basse, dipendenti dal formato e dalla velocità impostata sulle altre macchine.

Queste linee sono un mix di macchine molto nuove e performanti, come ad esempio la BL-A420, e di macchie più vecchie che ne limitano le performance. Io credo che sia un po' insensato questo accoppiamento e che sarebbe più corretto spostare queste macchine nuove su linee più performanti e non dipendenti dal lavoro manuale degli operatori, ma che offrano come output il cartone pieno di astucci e dunque completamente automatizzabili, escludendo le attività di caricamento compresse e astucci. In questo modo si potrebbero gestire gli ordini più importanti sulle linee più performanti e quelli più piccoli o con scadenze più ampie sulle linee più attempate.

1.4.1.3 Iniettabili

L'ultima linea che analizzerò del reparto packaging è la linea Farmores 2, così chiamata a causa del fornitore della prima macchina, destinata al confezionamento di fiale per farmaci iniettabili. La linea è fisicamente posizionata insieme a quelle sopracitate, questo perché viene eseguito solo il confezionamento secondario e dunque, pur trattandosi di farmaci iniettabili che sono i più controllati e soggetti a normative, non necessitano di un ambiente estremamente controllato. La linea Farmores 2 comincia con una macchina termoformatrice che forma i vassoi destinati ad ospitare le fiale. Si tratta di una Farmo Res K260N (Figura 7), formatrice ad una pista gestita da PLC (Programmable Logic Controller), capace di formare vassoi in PET, PVC o polistirolo. Interamente costituita in alluminio anticorrosivo e acciaio inox è capace di effettuare fino a 30 cicli al minuto, producendo quattro vassoi a ciclo. I vassoi prodotti passano sotto ai caricatori di fiale che vengono attivati o meno a seconda dei formati gestiti, in quanto si confezionano vassoi da 4, 5 e 6 fiale.



Figura 7: Termoformatrice Farmo Res K260N

Questi, una volta caricati, passano sotto al sistema di visione che ne determina la completezza e la qualità, riconoscendo eventuali fiale non etichettate o mal posizionate. Questo sistema ha subito delle modifiche intorno ad Aprile 2021 a causa di alcuni problemi relativi al controllo delle fiale contenenti farmaci Nootropi, che essendo poco trasparenti non permettevano il corretto controllo. In seguito a questi cambiamenti abbiamo dovuto eseguire una ri-convalida, per definire completati con successo tutti gli aggiustamenti eseguiti e per assicurare che il sistema continuasse a non influire negativamente sulla qualità delle fiale.

Una volta che son stati confermati come adatti e completi, i vassoi proseguono il percorso sulla linea raggiungendo la macchina "IMA EASY", un'astucciatrice orizzontale capace di impilare più vassoi ed inserirli nell'astuccio da questa formato insieme al prospetto informativo, che raggiunge un massimo di 30 astucci prodotti al minuto. Nonostante le scarse performance l'astucciatrice si dimostra molto valida a causa della sua capacità di gestire diversi formati di prodotto, sia in quanto a dimensioni, sia in quanto a numero di vassoi per astuccio, capacità che la rende un'ottima interprete per le mansioni a cui è sottoposta.

Superata la IMA EASY si hanno gli astucci pronti per la stampa e per l'applicazione dei bollini, attività effettuate dall'ottima BL-A420, macchina performante e polivalente, con performance superiori a tutte le altre macchine della linea.

Una volta stampati e sigillati gli astucci vengono raggruppati e inseriti nei cartoni costituenti i pallet di invio, attività eseguita dalla macchina incartonatrice PS310, fornito dall'azienda Marchesini. Si tratta di una macchina semi-automatica in quanto l'attività di formatura dei

cartoni spetta all'operatore che dovrà inserirli all'interno di un magazzino, ovviamente in totale sicurezza, che limita il problema. Una volta presenti i cartoni la macchina lavora in autonomia e l'operatore può dedicarsi ad altre mansioni. È dotata di un display da cui si possono impostare il numero di astucci e le dimensioni ed è in grado di produrre 6 cartoni al minuto. Mantenendo il suo volume in circa 2,5 x 2,5 x 2 m la macchina offre buone performance, soprattutto guardando all'anno di produzione, che è il 1998. Purtroppo non dispone di sistemi per valutare la correttezza del lavoro svolto e dunque è necessaria la presenza di un operatore che confermi la completezza dei cartoni.

1.4.2 Reparto liquidi

Il reparto liquidi si divide in due zone produttive, il LOR1 dove son presenti due linee produttive, uguali fra loro come macchinari ma che gestiscono prodotti diversi, e il LOR2 che si può definire come la parte più nuova e innovativa dello stabilimento, escludendo ovviamente il nuovo reparto destinato al Medical Device. Le linee su cui si trattano i prodotti liquidi del LOR1 sono state installate nel 2000, mentre per quanto riguarda il LOR2 si parla di pochi anni fa, nel 2018 e vanta come reparto macchine all'avanguardia. Entrambi i reparti destinati alla produzione di liquidi presentano rigidi controlli delle condizioni dell'ambiente, che vengono prodotti a partire dalle materie prime e trasferiti nei locali di confezionamento.

1.4.2.1 LOR1

Le due linee presenti in questo reparto condividono i locali e la suddivisione tra "locale di preparazione", "locale di riempimento" e "locale per il confezionamento secondario", ognuno determinato da diverse specifiche riguardanti qualità dell'aria, pressione, umidità e temperatura, oltre alle diverse direttive per gli operatori in quanto ad abbigliamento e addestramento. I prodotti consistono in due famiglie, gli antistaminici, confezionati anche in forma di compresse e qui prodotti in forma di gocce, e gli anticonvulsivi, farmaci più complessi prodotti in forma di soluzione orale. Solitamente vi è una linea dedicata per famiglia di prodotti, ma essendo le due linee uguali, con le stesse macchine e suddivise nello stesso modo, sono assolutamente intercambiabili in caso di necessità.

Entrambi i processi di produzione cominciano all'interno del locale dedicato alla preparazione delle soluzioni, dove le soluzioni intermedie vengono versate e mescolate all'interno dei serbatoi da 4000 litri. I serbatoi sono dotati di condotti per l'acqua, aria compressa e azoto, visto che alcuni di questi farmaci lo necessitano per rimanere inerti e conservarsi nel tempo, oltre ai miscelatori automatici e alle celle di carico fondamentali per conoscerne lo stato. Le soluzioni, una volta pronte per l'inflaconamento vengono convogliate verso la macchina riempitrice presente nel locale dedito al confezionamento primario; per entrambe le linee si tratta di macchine IMA F57 (Figura 8) in grado di riempire e chiudere flaconi e concepita per poter gestire diversi formati e forme per i contenitori, ragione che la rende perfetta per l'utilizzo su queste linee che devono gestire diverse tipologie di prodotti.



Figura 8: Filling and capping machine IMA F57

Come si può vedere in foto i flaconi arrivano ordinati dalla macchina soffiatrice/riordinatrice e vengono posizionati sulla stella rotativa che li posiziona in corrispondenza dei tubi che trasportano la soluzione. Una volta riempiti passano sotto al sistema di chiusura che è in grado di sigillare o avvitare e chiudere con i vari sistemi di spruzzo, prima di ri-posizionarli sul nastro trasportatore che li porterà verso l'etichettatrice.

Andando con ordine però analizziamo prima la macchina soffiatrice/riordinatrice, che sarebbe la prima macchina del primario utile per la pulizia e il posizionamento dei flaconi. Si tratta in entrambi i casi di una Omas GTS11 (Figura 9), una macchina soffiatrice con stella rotativa di soffiaggio in verticale che permette ottimi standard di pulizia dei flaconi, testata e sfidata contro pezzi di carta, plastica e vetro di piccole dimensioni.

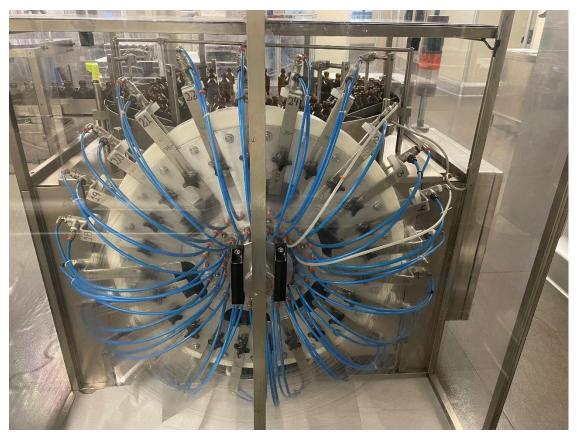


Figura 9: Macchina Soffiatrice Omas GTS11

Il funzionamento consiste nell'avvicinare i flaconi alle bocchette che contemporaneamente soffiano aria compressa e aspirano i residui, determinando una pulizia del 100% per le sostanze testate. Una volta soffiati i flaconi passano sul nastro trasportatore e vengono spostati fino alla macchina riempitrice sopracitata, dove incontrano la soluzione. Una volta che i flaconi sono pieni e chiusi passano nel locale del confezionamento secondario, dove troveranno come prima macchina una etichettatrice Neri SL200 prodotta da Marchesini nel 1999. Si tratta di una etichettatrice in grado di gestire contenitori dai 20 agli 80 mm di diametro che utilizza etichette con altezza inclusa fra i 10 e i 120 mm e larghezza dai 13 ai 190 mm, raggiunge le 100 unità al minuto prodotte ed è in grado di subire cambi formato in maniera rapida e semplice. Viste le buone performance della soffiatrice alla sua uscita è presente un "polmone rotante", cioè un piano rotante in grado di stoccare i flaconi/fiale etichettati in attesa del loro inserimento nell'astuccio. Questo buffer permette la produzione di flaconi anche se la seconda parte della linea rimane ferma o produce con minor efficienza, o permette di alimentare la seconda parte anche se la prima rimane ferma, di fatto divide le due parti della linea rendendole indipendenti l'una dall'altra.

Questo polmone alimenta dunque la macchina astucciatrice, il cui compito è sempre lo stesso, inserire i flaconi all'interno degli astucci insieme al prospetto e al sistema per l'assunzione, e si tratta di una IMA Flexa (Figura 10), una macchina estremamente adatta alla linea in questione a causa della sua capacità di gestire svariate dimensioni di astucci e diverse

dimensioni dei flaconi, grazie alla possibilità di lavorare con moto intermittente o in moto continuo, quindi con un doppio spintore.



Figura 10: Astucciatrice IMA Flexa

Altra ottima caratteristica è la sua estrema compattezza, che permette una semplice manutenzione, un rapido e semplice cambio formato ed estrema facilità nel caricamento degli astucci e dei prospetti.

Una volta inseriti negli astucci i prodotti vengono timbrati e sigillati dalla data matrix station, la PCE DMS, in grado di stampare e verificare dati variabili fondamentali per tracciare i prodotti, e appunto di sigillare gli astucci tramite l'applicazione dei bollini antimanomissione, obbligatori secondo le GMPs i. Avendo tutte le componenti necessarie integrate nella sua struttura la DMS si presenta come un'ottima macchina polivalente e compatta, in grado di gestire differenti prodotti e facilmente impostabile per lavorarli nella maniera corretta.

Le linee terminano con il passaggio degli astucci attraverso la macchina incartonatrice, che impila gli astucci e li inserisce dentro ai cartoni, ultimo confezionamento che gli spetta. L'incartonatrice è il modello SM dell'azienda CAM, una macchina abbastanza datata che offre però ottime prestazioni e grande affidabilità, raggiungendo un massimo di 16 cartoni al minuto. Unica pecca di una macchina ampiamente utilizzata nel mondo della produzione è la necessità di caricare manualmente i cartoni, attività che richiede dunque la presenza dii un operatore di linea. Per limitare questo problema presenta però uno spazio aggiuntivo volto a immagazzinare i cartoni, non dipendendo quindi direttamente dall'operatore ma permettendogli di caricarla a intervalli regolari.

Queste linee seppur datate sono di ottima fattura e offrono ottime performance e un buon grado di automazione, necessitando la presenza di un solo operatore ma non dipendendo da lui per la produzione. La facilità dei cambi formato e la loro rapidità le rende linee perfette per svolgere i compiti a cui sono destinate, producendo con grande costanza e ottima qualità.

1.4.2.2 LOR2

Questo reparto, dedicato alla produzione di ansiolitici e anticonvulsivi è quello di più recente installazione escludendo quello per il nuovo Dispositivo medico. È stato installato nel 2018 e presenta macchinari innovativi e all'avanguardia in grado di offrire ottime prestazioni ed elevati standard di qualità, aspetto fondamentale vista la tipologia di prodotti che produce. Il percorso della soluzione e il layout del reparto sono uguali a quelli del LOR1 ma le macchine sono state acquistate ed installate tutte nel 2018 e sono semplicemente versioni aggiornate e più performanti di quelle viste fino ad ora. Il ciclo comincia nella sala preparazione dove son presenti due serbatoi da 5000 litri, la cui parte superiore dove son presenti i collegamenti è presente in figura 11. Sulla destra si può vedere bianco il mescolatore motorizzato, fondamentale per la preparazione della soluzione, a sinistra si vedono i collegamenti dell'acqua e dell'azoto, fondamentali per lavaggio e inertizzazione.



Figura 11: Parte superiore del serbatoio; Collegamenti utilities

La soluzione pronta invece esce ovviamente dal basso e tramite tubature viene convogliata verso la macchina riempitrice all'interno del locale di confezionamento primario. Si tratta di una Marchesini ML 662 (Figura 12) filling and capping, quindi che dopo aver riempito i flaconi li chiude con sistemi di avvitamento ed eventuali beccucci spray. La macchina progettata proprio per seguire le linee guida delle GMPs presenta la coclea di trasporto sincronizzata con l'unità di riempimento continuo e mandrini di chiusura dedicati per ogni tipo di chiusura. La

struttura a balcone e la chiara separazione tra sezione di dosaggio-tappatura e meccanismi di azionamento permettono di eseguire rapidi cambi formato con regolazioni minime e la sostituzione di alcune parti. La macchina estremamente all'avanguardia è in grado di riempire e chiudere circa 250 flaconi al minuto.



Figura 12: Filling and capping machine Marchesini ML662

Come nel dipartimento precedentemente spiegato a monte della macchina riempitrice è presente una macchina sciacquatrice/soffiatrice, sempre prodotta da Marchesini modello Neri SL24, così chiamata a causa dei 24 aghi soffianti. Completamente formata da Acciaio AISI316L è dotata di una ruota di soffiaggio verticale in grado di soffiare più di 200 flaconi al minuto. La macchina è completamente accessibile per le operazioni di pulizia e permette un rapido cambio formato facilitato dagli aggiustamenti tramite HMI.

Proseguendo con il percorso dei prodotti sulla linea siamo passati dal confezionamento primario al secondario, arrivando alla macchina Marchesini Neri SL-F425, etichettatrice automatica e ad alta velocità e un sistema lineare di trasporto. Struttura a balcone completamente costruita in acciaio inossidabile che facilità le attività di pulizia, manutenzione e cambio formato. Essendo entrata in commercio negli ultimi anni ed essendo molto innovativa dispone di un sistema di autoapprendimento della lunghezza dell'etichetta, del codice a barre e della posizione di sovrastampa. I flaconi etichettati proseguono il loro percorso verso la macchina astucciatrice, una Marchesini MA305, che presenta un ingombro modesto viste le sue ottime caratteristiche. Capace di gestire diversi formati ha la parte dove

deve interagire l'operatore per caricare astucci e prospetti staccata dal resto della macchina, così che si possa riempire durante la lavorazione. Ha una capacità di 240 astucci al minuto, il che la rende particolarmente performante. Una volta astucciati i prodotti procedono verso una stazione "track and trace e tamper evident" BL-A420, che come già visto in precedenza consiste in una macchina compatta, efficiente e con ottime prestazioni. L'ultima macchina di questa linea innovativa e performante è l'incartonatrice orizzontale automatica Marchesini BestPocket, una macchina molto compatta e in grado di formare, riempire e sigillare i cartoni, con standard di qualità molto alti e velocità che raggiungono i 10 cartoni al minuto.

Questa linea di nuova installazione presenta macchine affascinanti con performance elevatissime e standard di qualità ottimi, affidabilità e compattezza, il tutto posizionato e utilizzato in ambienti controllati e gestiti attentamente sia per la qualità dell'aria che per la pulizia, diventando così la mia parte preferita dell'azienda.

2 L'Industria farmaceutica

L'industria farmaceutica è il settore economico che racchiude tutte le attività di ricerca, produzione e commercializzazione di sostanze utilizzate per la cura, la diagnosi, il trattamento e la prevenzione di malattie e disturbi. La scoperta e la creazione di nuovi farmaci è solitamente attribuibile alle più grandi aziende farmaceutiche, situate principalmente negli USA, in Gran Bretagna, in Germania o in Svizzera. Questo sistema definibile come "oligopolistico", cioè governato da una o poche aziende, è determinato dalla necessità di effettuare grandi investimenti nel campo di Ricerca e Sviluppo (circa un 20% del fatturato complessivo). Questi investimenti sono determinati dal fatto che solo pochi (si stima 1 su 10) farmaci superano tutti i test delle agenzie governative volti a valutarne l'efficacia, rendendo così inutili tutte le spese fatte per studiare e creare prototipi per i restanti 9. Questo è il principale motivo per cui i prezzi dei farmaci non andrebbero valutati solo sul costo necessario ad arrivare alla produzione e commercializzazione del farmaco, bensì dovrebbero essere valutati tenendo in conto tutte le elevate spese di ricerca.

La presenza e la prosperità delle grandi aziende farmaceutiche si mantiene anche grazie a una barriera in entrata del settore in questione, ossia l'esistenza dei brevetti. Essi hanno la funzione di tutelare l'impresa dal momento della scoperta del principio attivo. Il problema è che in seguito alla scoperta iniziale si susseguono anni ed anni di ricerca e sviluppo che vanno a coprire una gran parte della durata del brevetto. Si stima che dei vent'anni di durata del brevetto, circa dieci si spendano con le attività di ricerca e sviluppo, e che solo durante la restante metà vi sia l'esclusiva commercializzazione del farmaco, tempo nel quale l'azienda deve rientrare degli investimenti fatti. Per questo motivo l'industria è alla continua ricerca di miglioramenti e innovazioni che permettano di iniziare prima la commercializzazione del prodotto, potendo così disporre di più tempo per rientrare delle spese e per registrare i guadagni.

Il settore in questione è tra i più floridi in assoluto, anche in seguito alla crisi causata dalla pandemia di Covid-19 risulta essere in crescita. Nel 2020 il numero di addetti è rimasto pressoché invariato rispetto all'anno precedente, mentre per quanto riguarda il fatturato globale si aggira intorno ai 30 miliardi di dollari e si stima che nel giro di qualche anno raggiungerà per poi superare i 35 miliardi di dollari. Per spiegare ancora meglio la questione del sistema "oligopolistico" è bene sottolineare che circa il 45% del fatturato mondiale è attribuibile alle 10 più grandi aziende del settore, le cosiddette BigPharma.

2.1 Regole ed obblighi

Il settore farmaceutico è uno dei più regolamentati in assoluto, con norme a livello europeo, mondiale e nazionale molto strette e rigide, che impongono la più totale trasparenza e sicurezza in tutte le attività che si svolgono, e che implicano una mole elevata di costi operativi

e gestionali, ragione che in parte spiega i buoni profitti del settore. Questo ambiente molto controllato e l'elevata presenza di norme e leggi è dovuta principalmente alla necessità di eseguire tutte le attività all'interno dell'azienda con livelli di qualità molto elevati, questo perché quando poi il prodotto/farmaco sarà su uno scaffale di una farmacia, il consumatore finale non avrà possibilità di scelta, ma affidandosi con totale fiducia alle aziende produttrici, si limiterà a prendere ciò che gli è stato prescritto dal medico e a consumarlo. Questa è la ragione principale per cui tutto dev'essere perfetto all'interno dell'azienda, tutto dev'essere tracciabile e si deve sapere chi è stato ad eseguire quell'attività, tutti i prodotti devono presentare livelli di qualità molto elevati e una qualunque deviazione dalle condizioni ottime verrà considerata come un difetto e impossibiliterà la commercializzazione, diventando così uno scarto e in conseguenza una perdita. Ogni protocollo o documento dev'essere correttamente redatto, controllato ed approvato da chi di dovere, e in seguito archiviato e conservato nei modi decisi dall'azienda.

Si può dire che per ogni azione che si vuole eseguire in azienda, che sia un cambiamento su una linea o la rotazione di un astuccio o anche solo la firma di un documento, è fondamentale prima confrontarsi con i regolamenti di riferimento (Pharmacopea, GMPs, SOPs) e capire se la si può eseguire e quali sono gli iter da seguire, perché ogni azione va eseguita e tracciata nei modi corretti

All'interno di questo paragrafo cercherò di evidenziare le normative principali e alcuni degli obblighi dettati dal settore, cercando di spiegare come l'azienda in cui lavoro li gestisce ed evidenziando alcuni fattori fondamentali per la spiegazione e comprensione di molte attività svolte all'interno del Quality Assurance Department.

2.1.1 Le SOPs

Con l'acronimo SOP si intende Standard Operating Procedure, e come dice il termine stesso si tratta di procedure definite e redatte dall'azienda volte a descrivere i procedimenti e le azioni standard utilizzate ed applicate nell'esecuzione di una qualunque attività. Le SOPs sono uno strumento di management spesso sottovalutato e inutilizzato dalle piccole aziende che trova la sua migliore applicazione proprio nel settore farmaceutico, ma che viene utilizzato anche in altri campi, come ad esempio il chimico, il medico, o più in generale l'industriale. Si tratta di procedure volte a spiegare ed identificare le micro attività standard da eseguire per compiere un'attività più complessa, definendo un metodo ottimizzato che si utilizzerà sempre nell'esecuzione di quella stessa attività. Questa metodologia viene molto utilizzata nelle aziende che vogliono intraprendere una filosofia di Lean Manufacturing e di Kaizen (miglioramento continuo), perché permette di valutare l'efficacia delle azioni che si compiono e di schematizzarle e migliorarle in continuo, aumentando così la qualità e la velocità di esecuzione di ogni attività.

Nell'azienda che mi ha ospitato questa filosofia delle SOPs viene intrapresa sul totale delle attività svolte, permettendo così di definire alti standard di qualità ed evitando errori o problemi, in quanto le SOPs vengono scritte da chi ben conosce il contesto e da chi sa come

ottimizzare azioni e tempo, definendo così le procedure ottimali per lo svolgimento delle attività. Aesica appunto ha un ampio numero di SOPs che coprono ogni possibile attività svolta all'interno dell'azienda, partendo da una SOP relativa a come entrare in azienda, passando per le varie SOP che descrivono cosa fare in caso di incidenti, incendi o altri problemi fino ad arrivare a come scrivere e compilare i vari protocolli. Esistono SOPs anche relative a quali penne utilizzare e in che modo correggere un errore su un documento ufficiale, perché non basta cancellare e correggere, ma bisogna seguire le indicazioni date dalla procedura ed eseguire l'azione nel modo giusto. La raccolta di procedure dell'azienda supera le 900 unità e vengono suddivise in 12 categorie, che rappresentando dipartimenti e reparti vanno a coprire ogni possibile attività.

Per cercare di rendere più chiaro il concetto porto l'esempio della "SOP delle SOPs", ossia quella relativa alla gestione delle procedure di stabilimento e cercherò, spiegandola, di chiarire questo argomento.

All'interno della SOP in questione è presente l'elenco riportato in Tabella 1, che va a stabilire il contenuto necessario e la modalità di esecuzione delle procedure.

Sezione	Titolo	Contenuto
Titolo	NA	Il titolo deve essere corto e non ambiguo
Firme	NA	Devo essere presenti la/e firma/e del/degli autore/i e degli approvatori come descritto nella sezione 6.8
1	OBIETTIVO	Definire l'Obiettivo
2	CAMPO DI APPLICAZIONE	Definire le aree, funzioni o infrastrutture a cui la SOP si applica
3	SALUTE, SICUREZZA PROTEZIONE AMBIENTALE	Se applicabile, riportare istruzioni, informazioni o linee guida per identificare potenziali rischi per la salute, sicurezza e protezione ambientale.
4	ABBREVIAZIONI E DEFINIZIONI	Se applicabile, inserire le opportune abbreviazioni e definizioni. Altrimenti inserire "NA"
5	RESPONSABILITA'	Definire le responsabilità chiave delle funzioni, gruppi o singoli individui coinvolti nella procedura. Evitare ogni duplicazione tra questa sezione ed il contenuto riportato nella sezione 6.
6	PROCEDURA	Descrizione dettagliata e non ambigua con chiara descrizione di chi fa che cosa, come e quando. Se applicabile riportare in questa sezione il riferimento al template o allegato che deve essere usato. È consigliabile, dove applicabile, preparare un diagramma di flusso delle operazioni descritte in procedura.
7	DOCUMENTI RELATIVI	Qualsiasi documento che può essere associato alla SOP. Vengono identificati 3 tipi di documenti.
7.1	PROCEDURE IMPATTATE	Riportare il codice delle procedure che possono essere direttamente relazionate alla SOP. Se non applicabile, riportare NA
7.2	DOCUMENTI ASSOCIATI	Qualunque modulo relativo alla SOP. I moduli possono essere anche form bianchi che devono essere compilati.

		Riportare la lista dei moduli numerati sequenzialmente iniziando con 1
7.3	RIFERIMENTI	Riportare i riferimenti che possono aiutare a chiarire la procedura: Policy aziendali, manuali, linee guida, Leggi e Decreti
8	APPENDICI	Lista delle appendici (diagrammi, tabelle) numerate sequenzialmente iniziando con 1
9	STORICO PROCEDURA	Riportare le motivazioni delle modifiche relative alle versioni precedenti
10	ISTRUZIONE RICHIESTA	Indicare il tipo di training necessario in funzione delle modifiche apportate alla SOP. Fare riferimento alla SOP PG08G90 per la scelta del tipo di training da effettuare.

Tabella 1: Contenuto procedura

Tutte le SOPs cominciano con, in seguito alla pagina di raccolta firme degli approvatori, il paragrafo relativo all'obbiettivo. In questo caso si tratta di definire il formato e la gestione delle SOPs dell'Officina e dei relativi Documenti Associati (moduli) incluso le modalità di redazione, approvazione, distribuzione e archivio.

In seguito si deve definire il campo di applicazione della procedura, che è già intuibile dalla codifica del nome. Per la procedura delle procedure, come spesso si chiama quella che sto trattando, il campo di applicazione sarà relativo a tutte le funzioni, attività, infrastrutture che operano in ambiente GxP all'interno dello stabilimento.

Il paragrafo successivo relativo a salute sicurezza e ambiente si definisce spesso "Non Applicabile" come nel caso della SOP in questione, ma è la parte del documento dove si vanno a menzionare tutte le implicazioni che avrà la procedura sui campi in oggetto.

Le procedure proseguono con la definizione delle sigle, abbreviazioni e definizioni fondamentali per la comprensione della procedura stessa e con la suddivisione delle responsabilità, che quasi sempre contano sul dipartimento di Quality Assurance, per il controllo e l'approvazione, e su quello delle operations che dovrà controllare l'effettiva messa in pratica della procedura. Ulteriori responsabilità dipendono poi dal tipo di procedura che si sta trattando.

All'interno del paragrafo 6 si entra nel vivo della procedura, con la spiegazione di cosa interessa e di quali attività sono da svolgere e come vanno eseguite. Possiamo dire che sia la parte principale dei documenti, e che diventa quella più interessante ed utilizzata una volta che vengono pubblicate. Nella procedura in questione viene descritto in maniera esaustiva come scrivere e sviluppare una procedura, indipendentemente dall'ambito.

Per quanto riguarda i paragrafi successivi credo sia tutto molto intuitivo e chiaro, ben spiegato dalla tabella appartenente alla SOP "GESTIONE DELLE PROCEDURE OPERATIVE STANDARD (SOPs) DI STABILIMENTO" riportata in precedenza.

293 000

Personalmente credo che questo metodo di gestione sia un po' esagerato, sia per la quantità di tempo necessario alla scrittura ed approvazione di ogni singola SOP, sia per lo spreco di carta e spazio nello stamparle ed archiviarle tutte, ma gli errori e i problemi anche nell'esecuzione delle attività più banali sono all'ordine del giorno, e questo metodo limita molto i possibili problemi, migliorando la produttività e la qualità delle azioni. Credo che la soluzione migliore possa essere una riprogettazione dell'idea volta a migliorare la trasmissione dei concetti espressi nelle SOPs diminuendone però il numero e limitandosi a un'archiviazione digitale, diminuendo così anche i tempi di approvazione, sempre molto lunghi a causa delle difficoltà a trovare presenti e disponibili i diretti interessati.

2.1.2 Criticità locali

9

Uno degli aspetti principali delle GMPs (Good manufacturing practices) è correlato ai locali di produzione del prodotto e agli ambienti di manipolazione del prodotto. Questo di solito si riferisce agli ambienti di produzione di prodotti (soprattutto sterili e iniettabili) in cui la potenziale contaminazione è fondamentale per la qualità dei prodotti, che vengono definiti "locali critici".

Requisiti normativi e linee guida riguardati questa questione aiutano a definire lo standard minimo per minimizzare questo rischio, fornendo criteri di accettazione e parametri che le strutture devono rispettare.

Esistono numerosi documenti riguardanti questo tema tra cui forse il più importante e vincolante, la norma ISO 14644-1, che tratta principalmente i livelli di particelle presenti nell'aria e definisce le metodologie di verifica e controllo, suddividendo i locali in 9 categorie di criticità e riportando per ognuna i valori massimi di particelle per diversi range di dimensione, che vanno dagli 0,1 μ m fino ai 5 μ m. In Tabella 2 un rapido riassunto delle concentrazioni massime permesse.

International Organization for Standardization

35 200 000

8 320 000

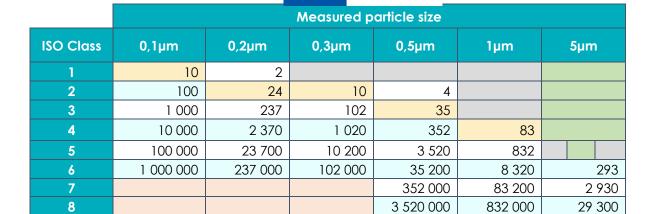


Tabella 2: Valori particellari massimi

Le modalità e metodologie di controllo verranno affrontate e spiegate all'interno del paragrafo 3.2 Attività di validazione

Per i prodotti sterili e iniettabili ci sono appunto molte specifiche che tutte le aree (produzione e locali adiacenti) devono soddisfare, mentre per le aree di produzione non sterili non vengono forniti requisiti normativi specifici per la definizione della qualità dell'aria e il suo monitoraggio. Il problema viene superato perché le aziende farmaceutiche cercano di adattare e regolare i requisiti dei prodotti più critici a quelli meno critici, con il fine di fornire ed assicurare una protezione adeguata anche ai prodotti non sterili.

La mancanza di livelli comunemente accettati di test ambientali è probabilmente dovuta al numero ampio e vario di industrie, processi e sottoprocessi a cui queste normative devono applicarsi. I punti chiave di queste linee guida dovrebbero essere presi in considerazione, ma a volte è richiesto un approccio basato sul buon senso per l'applicazione a processi e strutture specifici.

Per riuscire a mantenere la qualità voluta dell'aria diventa fondamentale l'opera del QA Department, che tramite modifiche degli impianti di aerazione, controlli costanti delle pressioni e delle differenze di pressioni tra i locali adiacenti e gestione dei flussi d'aria riesce a mantenere il tutto sotto controllo. Per permettere questa sorta di isolamento in tutti i punti di ingresso per l'area di produzione sono presenti delle stanze S.A.S. (Security Airlock System) all'interno delle quali avviene la vestizione del personale e vi è un primo filtraggio dell'aria, per evitare che quella "contaminata" presente all'esterno entri nell'area dedita alla produzione.

2.1.3 Criticità strumenti

Oltre al discorso relativo alla criticità dei locali è fondamentale parlare anche della criticità degli strumenti, questione che implica grandi carichi di lavoro al QA Department. Con strumenti critici si intendono tutti gli strumenti presenti in azienda che hanno un impatto di tipo GMP e che quindi sono da esse regolamentati; tutti gli strumenti che hanno impatto sul processo produttivo e sulla sua qualità, sul controllo dei processi critici o sulla qualità del prodotto finito o dei semilavorati. A questa categoria appartengono quindi molti strumenti aziendali, che devono essere verificati e controllati costantemente tramite operazioni di taratura. Una taratura consiste nell'attività di confronto e verifica di misura dello strumento con uno di riferimento definito "campione". Quest'attività, definita come "taratura per confronto", richiede sempre molto tempo ma può risultare anche molto complicata, quasi impossibile da eseguire internamente, e quindi viene delegata ad aziende terze specialiste del settore. Le operazioni di taratura interna si eseguono sugli strumenti più semplici come ad esempio termometri, Data Logger o manometri, che tramite operazioni standard si allineano con lo strumento di riferimento e si verificano per il range di utilizzo, per esempio se un termometro è destinato ad una zona a temperatura ambiente non ha senso controllare che misuri correttamente temperature di 100/150 gradi, ma è più furbo controllare che, sempre come esempio, tra i 5 e i 40 gradi funzioni correttamente. Per fare ciò però è fondamentale la

presenza di uno strumento "standard" per definire i riferimenti e determinare la correttezza delle misure. Questi strumenti di riferimento vengono tarati esternamente da aziende specialiste che devono fornire a lavoro terminato il certificato di taratura e validità insieme ai certificati delle attrezzature utilizzate come riferimento, questo per confermare e tracciare tutte le operazioni di taratura e per poterle verificare in fase di ispezione da parte di enti dedicati o da parte di ispettori dell'azienda madre. Se uno strumento non supera le verifiche sulla qualità di lettura dei dati e dunque da output diversi durante il confronto con lo strumento standard bisogna eseguire la "messa a punto", cioè l'operazione atta a riportare lo strumento di misura alle corrette specifiche di funzionamento entro la propria classe di precisione; cioè l'insieme delle operazioni per far sì che a determinati valore di misura lo strumento dia definiti output, in accordo con quelli dati dallo strumento di riferimento. Una volta eseguita la taratura si applica sullo strumento un'etichetta che specifica il nome/tag dello strumento, la data di taratura, quella di scadenza della stessa e la sigla dell'operatore interno o esterno che sia, che ha eseguito l'operazione.

È importante anche la conservazione degli strumenti, che deve essere in luoghi adatti che non vanno a influenzare le loro caratteristiche, mentre per quelli costantemente operanti in campo devono essere collocati e installati in ambienti adeguati in modo da non pregiudicarne la taratura.

In base al livello di criticità degli strumenti e alle richieste dell'azienda cliente si definisce il periodo di validità della taratura che solitamente può essere di 6, 12 o 24 mesi. Per gestire e controllare tutti gli strumenti aziendali io e il collega del QA Department gestiamo e aggiorniamo un file Excel apposta dedicato, che riporta il nome dello strumento, la codifica, il reparto di appartenenza, la data di taratura, se esterna o interna, il responsabile della taratura e la data di scadenza. In questo modo riusciamo a mantenere il tutto sotto controllo, evitando categoricamente l'utilizzo di uno strumento non tarato che risulterebbe un gran problema ed organizzando ad inizio mese tutte le tarature previste per quei giorni.

3 Quality Assurance Department

Il QA Department è un dipartimento importante in qualunque azienda, ma nel mondo del farmaceutico si può definire fondamentale ed essenziale. In generale il ruolo di un dipendente del QA è quello di assicurare e garantire la qualità all'interno dell'azienda. Questa qualità, che concettualmente sembra una cosa semplice, è conseguenza di tutte le azioni, le strutture, i componenti, gli strumenti e le persone di una azienda, e poterla garantire non è un compito semplice. Tutto sta nella cura dei dettagli e nella qualità del lavoro che si svolge, che si riflette poi su tutto il resto. Nel mondo del Pharma questo concetto è molto importante a causa dell'importanza dei suoi prodotti; un cliente che ha bisogno di un farmaco si fiderà del farmacista e dei produttori e lo consumerà senza possibilità di scelta, si limiterà ad acquistare ciò che il medico gli ha prescritto. Per questo motivo tutti i prodotti devono essere perfetti, non possono presentare differenze a livello micrologico, non possono avere impurità al loro interno, tutti gli astucci devono contenere la giusta quantità del prodotto, il prospetto informativo e tutte le istruzioni necessarie per il dosaggio e la somministrazione, non devono assolutamente presentarsi frammischiamenti tra diverse sostanze, che potrebbero compromettere la salute del consumatore. Per rendere possibile questa produzione di qualità eccelsa è necessario che ogni cosa all'interno del ciclo produttivo sia esattamente come deve essere, e il ruolo del QA Department è proprio questo; assicurare che ogni cosa sia nelle condizioni corrette, che tutti i processi siano adeguati, che i materiali siano nelle giuste condizioni, che ogni strumento, sia che si tratti di un macchinario sia che si tratti di un cronometro usato per misurarne le performance, sia correttamente tarato e validato, che tutti i software utilizzati siano registrati e convalidati. Tutte queste sono azioni che spettano al QA, ossia controllare e certificare che tutto sia conforme alle regole elaborate dai vari enti sia di livello nazionale che internazionale.

Ogni azione eseguita a questo scopo deve essere tracciata e revisionata in modo tale da sapere sempre da chi viene eseguita e chi l'ha approvata, definendo così la responsabilità delle azioni. In questo capitolo cercherò di spiegare più approfonditamente tutte le attività svolte e tutti i documenti visti, preparati ed eseguiti durante il periodo di stage, per cercare di chiarire meglio lo scopo e l'utilità del dipartimento che mi ha ospitato.

3.1 Documenti e protocolli di validazione

All'interno di questo paragrafo cercherò di spiegare ed analizzare tutte le tipologie di documenti di validazione eseguiti e gestiti durante il periodo di tirocinio, riportando qualche esempio e cercando di chiarire ulteriormente l'importanza e le responsabilità del QA Department. Ogni documento ha un momento specifico e dei motivi definiti per cui viene preparato ed eseguito, cercherò di spiegarli e definirli per dare un'idea più chiara della parte più teorica e da ufficio svolta durante il periodo di stage.

3.1.1 URS

Il primo tipo di documento che andrò ad analizzare è quello chiamato URS, cioè il documento che racchiude le User Requirement Specifications, le specifiche dei requisiti del cliente. Questi documenti vanno redatti ogni volta che si esegue un'installazione, sia per una macchina, per un punto d'uso di qualche utility o anche solo per componenti di importanza minore, ma se sono cose relative al processo di produzione, bisogna validarle e specificarle.

Durante il periodo di stage ho dovuto scrivere documenti di URS relativi all'intero dipartimento in costruzione, al loop dell'aria compressa, dell'acqua e dell'azoto, alla linea produttiva e ai sistemi di condizionamento dell'aria.

Sono documenti abbastanza semplici e solitamente si sviluppano in meno di dieci pagine divise in quattro parti; le prime due riferite allo scopo del documento e al sistema a cui si riferisce, e le ultime due dove è presente una descrizione dettagliata del sistema in questione e l'elenco dei "requirements" del cliente, cioè la descrizione dettagliata di tutte le componenti.

3.1.2 IQ

Con IQ si intende "Installation Qualification" e consiste nelle attività di preparazione ed esecuzione di un protocollo di validazione e qualifica solitamente riferito ad un macchinario o alle "utilities", ma che a volte può riferirsi anche ad intere linee produttive, che si esegue ogni volta che vi è una modifica o una nuova installazione. I protocolli di IQ sono molto importanti in quanto sono i primi test e le prime prove che si eseguono su un sistema modificato o di prima installazione, quindi saranno i primi protocolli ad evidenziare qualche problema o a confermare la corretta installazione e il corretto funzionamento. L'importanza di questi protocolli si può sottolineare con il fatto che, alcuni di questi, data la loro complessità e la necessità di conoscere molto bene ciò che si sta validando, vengono redatti da aziende terze in collaborazione con il nostro dipartimento, tramite il continuo interscambio di bozze e commenti migliorativi. Tuttavia durante il mio periodo di stage è capitato di dover redigere documenti di questo genere, solitamente uniti a documenti di OQ che vedremo in seguito. Per chiarire un minimo la struttura ed il contenuto di un documento di Installation Qualification allego il sommario di uno di questi (Figura 13) documenti da me redatti e cercherò, analizzando le varie parti, di spiegarne contenuto e significato.

INDICE

1. II	NTRODUZIONE	4
1.1.	Obiettivo	
1.2.	Descrizione Sistema	
1.3.	Approccio alla Qualifica	7
1.4.	Documentazione di Riferimento	8
1.5.	Aspetti relativi alla Sicurezza	9
2. P	PROCEDURA DI CONVALIDA	10
2.1.	Descrizione generale	10
2.2.	Controllo delle modifiche e riconvalida	11
2.3.	Identificazione del personale coinvolto nell'attività di convalida	11
2.4.	Analisi delle deviazione ed azioni correttive	
2.5.	Rapporto finale della qualifica	12
2.6.	Allegati	
	QUALIFICA DELL'INSTALLAZIONE	
3.1.	Prerequisiti di IQ	
3.2.	Verifica della Documentazione	
3.3.	Verifica Layout/Schema Funzionale	
3.4.	Verifica Apparecchiature/Componenti & Strumenti	14
3.5.	Verifica Servizi	
3.6.	Verifica dell'Impianto Elettrico/Cablaggio e Schema Pneumatico	15
3.7.	Verifica Sicurezze	
3.8.	Conclusione della fase di qualifica dell'installazione	
4. Q	QUALIFICA DELL'OPERATIVITÀ	17
4.1.	Prerequisiti di OQ	
4.2.	Identificazione delle SOPs	17
4.3.	Verifica Taratura Strumenti Critici	18
4.4.	Test Funzionali	
4.5.	Conclusione della fase di qualifica delle operazioni	
4.6.	Identificazione del Personale	19
4.7.	Deviazioni Riscontrate	19
5. Li	ISTA DEI MODULI IN ALLEGATO	20

Figura 13: Struttura di un protocollo di IQ

L'indice riportato è un estratto di un documento di IOQ relativo a una macchina bollinatrice (applica i bollini seriali che arrivano dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato) che necessitava di validazione a causa del suo spostamento da una linea ad un'altra. Il primo paragrafo, quello introduttivo è presente su quasi tutti i documenti di questo genere, va a descrivere il sistema, le sue condizioni e i motivi per cui è necessario eseguire la qualifica, il tutto accompagnato da foto e schemi che aiutino la comprensione. In seguito son sempre presenti le parti di riferimento ad altri documenti, come ad esempio la Pharmacopea, le GMPs e le SOPs di stabilimento, oltre agli aspetti relativi alla sicurezza da rispettare durante l'intero opera di qualifica. Prima di entrare nel vivo della convalida è presente il paragrafo relativo alla procedura di convalida, che nel caso in questione va a verificare e a definire, in seguito a una rapida descrizione della convalida, le modifiche che son state apportate durante il trasferimento della macchina, in quanto la macchina era perfettamente funzionante e già validata sull'altra linea, quindi analizzare i cambiamenti e le modifiche è sufficiente per rivalidarla.

Come in ogni documento redatto all'interno del settore farmaceutico è presente la sezione relativa al personale che esegue la convalida e alla loro tracciabilità, definendo in maniera esaustiva ruoli e responsabilità.

Come per ogni altra attività del settore si deve aprire ed allegare all'azione di spostamento della macchina un "change" e le sue relative deviazioni nel caso fossero presenti, il tutto

tracciato sul programma di gestione aziendale. Queste azioni vengono descritte all'interno del relativo paragrafo, utilizzato anche se, durante l'operazione di convalida, qualcosa non dovesse andare come programmato, e necessiterebbe l'apertura di un'ulteriore deviazione. Per quanto riguarda gli ultimi due sottoparagrafi si tratta solo di parti descrittive riguardanti la stesura del rapporto finale (documento molto riassuntivo delle operazioni eseguite e dei risultati ottenuti) e la maniera corretta per allegare documenti al protocollo.

Arrivati al paragrafo 3 si entra nel vivo della qualifica con la descrizione dei test e dei modi da utilizzare per la loro esecuzione. I test relativi a questo protocollo sono riportati in Tabella 3

T., 41	Numero totale di pagine	Descrizione	Deviazione(i)	
Indice			Si	No
Modulo 1		Prerequisiti di IQ		
Modulo 2		Verifica della Documentazione		
Modulo 3		Verifica del Layout/Schema Funzionale		
Modulo 4		Verifica delle Apparecchiature/Componenti e Strumenti		
Modulo 5		Verifica dei Servizi		
Modulo 6		Verifica dell'Impianto Elettrico/Cablaggio e Schema Pneumatico		
Modulo 7		Verifica sicurezze		
Modulo 8		Conclusione della fase di qualifica dell'installazione		

Tabella 3: Test del protocollo di IQ

Il punto di partenza sono i "Prerequisiti di IQ", che solitamente si possono riassumere in "Il protocollo è stato approvato" e "Non vi sono/sono previste deviazioni che possano influenzare i risultati dei test". Una volta appurate queste due cose si po' partire con la qualifica, cominciando dalla verifica della presenza della documentazione fondamentale, ossia i vari manuali per l'utilizzo (operatore e manutenzione) e gli schemi elettrici e pneumatici, che verranno controllati per verificarne la correttezza e la completezza. Nel caso in cui queste non fossero verificate o la documentazione fosse incompleta o insufficiente sarebbe necessario aprire una deviazione. Si passa al Modulo 3 dove all'interno si deve eseguire una verifica del layout e dello schema funzionale della macchina, verificando che corrisponda alla realtà e che non vi siano stati cambiamenti e modifiche durante lo spostamento.

Anche questa parte ha tre possibilità di risultati; positivo se tutto quadra ed è conforme alla documentazione; positivo ma con deviazioni, se vi sono differenze e divergenze tra realtà e documentazione ma il tutto non va a influenzare l'installazione della macchina; negativo se non è presente uno schema della macchina o se la realtà non rispecchia la documentazione, e la questione complica o impedisce l'installazione. Passando al Modulo 4 si passa alla verifica

delle componenti della macchina (in questo caso erano presenti valvole, riduttori, sensori, manometri...), e sarà fondamentale valutare che siano quelli descritti nella documentazione, che il modello sia quello specificato e che non siano danneggiati o impossibilitati al lavoro.

Il modulo 5 invece rappresenta la parte di IQ relativa ai servizi disponibili, cioè le cosiddette "utilities" utilizzate. Nel caso in questione si tratta, come per la maggior parte delle macchine, di aria compressa ed elettricità, ma potrebbero essere presenti anche acqua sterilizzata, azoto o altri servizi. In questa fase è fondamentale valutare se vi siano danneggiamenti su tubature o condotti e che sia possibile effettuare la manutenzione, in aggiunta ovviamente al controllo sui parametri specifici (pressione dell'aria e voltaggio dell'elettricità), dove si deve valutare che siano in linea con le specifiche dettate dai manuali. La qualifica procede con il controllo del sistema elettrico e pneumatico per valutare la presenza di tutti i componenti e di tutti i cavi e la loro conformità con ciò che è scritto e disegnato su manuali e documenti relativi. Prima di procede con la conclusione della qualifica, dove si evidenzia se vi son stati problemi o deviazioni, è importante eseguire un controllo sulle sicurezze della macchina, ossia che siano presenti i dispositivi di protezione, che non vi sia contatto tra operatore e parti in movimento o ad alte temperature o che la macchina sia ergonomica e correttamente fissata al suolo, fattori non così scontati come si possa immaginare. La qualifica dell'installazione termina con un breve resoconto che evidenzia se l'esito sia positivo o negativo, e quindi se permette o meno di proseguire con una qualifica dell'operatività o se sia necessario eseguire degli interventi per renderla conforme con le specifiche di installazione.

È stato molto interessante durante il periodo di stage scrivere da solo o con l'appoggio di altre società protocolli di IQ e poi andare effettivamente sul campo ad applicarli, validare da cima a fondo macchine, intere linee o servizi fondamentali per la produzione, eseguire qualifiche semplici e con esito positivo o riscontrare problemi e dover cercare ed implementare soluzioni per cambiare l'esito di una qualifica.

3.1.3 OQ

Nel caso in cui un protocollo di IQ venisse eseguito con esito positivo allora sarà fondamentale proseguire la qualifica con l'esecuzione di una OQ, ossia una Operational Qualification. Dopo essersi accertati che l'installazione sia andata come previsto, tutti i componenti siano non danneggiati e installati nella maniera corretta, allora si può partire con la qualifica dell'operatività, cioè mettendo in moto la macchina e valutandone le capacità di lavoro e le performance. Le varie parti del documento sono presenti nella Figura 5 relativa all'indice di un documento di IOQ, dove si definiscono le verifiche che verranno eseguite e dettagliate nel documento. Per chiarire ulteriormente la questione allego in Tabella 4 l'elenco dei Moduli che è necessario compilare e allegare per portare a termine una qualifica dell'operatività.

Modulo 9	Prerequisiti di OQ	
Modulo 10	Identificazione delle SOPs	
Modulo 11	Verifica della Taratura Strumenti Critici	
Modulo 12	Verifica degli Allarmi / Interblocchi	
Modulo 13	Funzionalità dei comandi dell'interfaccia operatore	
Modulo 14	Velocità applicazione bollini	

Tabella 4: Test protocollo di OQ

Come spesso accade si parte dalla verifica dei prerequisiti, che in questo caso consistono nel controllo dell'avvenuta esecuzione di una IQ con esito positivo e nella verifica della certificazione e taratura di tutti gli strumenti critici che verranno utilizzati nell'opera di qualifica.

Si passa alla fase di identificazione di tutte le Procedure Operative Standard riguardanti il sistema in questione, come per esempio le procedure di pulizia e manutenzione della macchina, la procedura di addestramento del personale o la procedura riguardante la gestione dei changes, e per ognuna di queste si deve verificare la presenza, che siano aggiornate e che la versione identificata come più recente sia già definita ed approvata.

Passando al Modulo 11 si giunge alla parte relativa agli strumenti critici, che va a valutarne l'avvenuta taratura e che si sia ancora coperti dalla stessa (il tempo tra una taratura e l'altra varia a seconda dello strumento), il tutto certificato allegando copia dei documenti di taratura al modulo in questione.

Giungendo al Modulo 12 si arriva al primo modulo effettivamente relativo all'operatività, per il quale è necessario azionare la macchina e metterla in marcia, caricare le "materie prime" e simulare la produzione. In questo modo è possibile, simulando i possibili problemi che possono presentarsi (ad esempio per la macchina in questione problemi di carico minimo di bollini o di mancanza o insufficienza dell'aria compressa) si vanno a verificare gli allarmi e gli interblocchi della macchina, controllando il funzionamento delle spie, le azioni necessarie a fermare e far ripartire la macchina e l'efficienza nello stoppare la produzione al presentarsi di qualche problema. Questo modulo solitamente viene duplicato in maniera da poterne dedicare uno per ogni categoria di allarme o interblocco.

Il Modulo 13 invece ha come obbiettivo quello di verificare la funzionalità e la congruenza dei comandi eseguiti e delle indicazioni fornite dall'interfaccia operatore / pulsantiera macchina riportato nella documentazione di riferimento. In sintesi si guarda dal manuale quali comandi e quali messaggi di output sono previsti e si verifica il funzionamento del display e della pulsantiera.

In questo modo la macchina o il sistema in questione si può quasi ritenere validato, con eccezione per la verifica dell'operatività nell'eseguire le azioni per cui è stata installata su quella linea. Questo viene verificato all'interno dell'ultimo modulo del documento, nel caso in esame riguarda la verifica della capacità della macchina bollinatrice di applicare i bollini nella maniera corretta e di mantenere una produttività pari almeno al 98% dei valori specificati a manuale. Può sembrare scontato che una macchina progettata e costruita per eseguire un'azione sia in grado di farlo, ma così non è.

Nella qualifica relativa alla bollinatrice una volta giunti a questo punto abbiamo dovuto fermarci e dichiarare inutilizzabile la macchina, a causa della non capacità di applicare i bollini come previsto. Il bollino veniva applicato ruotato di 180° ed essendo il percorso del nastro fisso e l'arrivo degli astucci costante e definito non si è riusciti a trovare una soluzione.

Questo problema ne ha portati altri a cascata con sé, obbligando la produzione a lavorare sulla linea mettendo in baypass la macchina (i prodotti passavano solo attraverso alla macchina senza subire lavorazioni o applicazioni) e una volta usciti gli astucci, spostarli su un'altra macchina per bollinarli fuori linea, il che ha portato notevoli ritardi sulla preparazione dei lotti e ulteriori disagi. Fortunatamente dopo giorni di studio e lavoro il dipartimento di ingegneria unito a quello della manutenzione son riusciti a risolvere il problema, e noi del dipartimento di Quality Assurance siamo riusciti a portare a termine la qualifica e a definire convalidata e quindi pronta per essere sottoposta a PQ la macchina bollinatrice.

Questi documenti terminano sempre con un report finale, che va a riassumere le operazioni eseguite e i risultati ottenuti, permettendo così a chi interessato di informarsi e ottenere le informazioni necessarie senza dover leggere e studiare un documento da decine e decine di pagine ma limitandosi a guardare questo paio di pagine finali.

3.1.4 PQ

Con PQ si intende "Performance Qualification" e consiste nell'attività di preparazione ed esecuzione di un protocollo di validazione e qualifica per la verifica e il collaudo delle prestazioni della strumentazione e dei processi secondo quanto previsto dalle specifiche tecniche e in accordo con le normative di riferimento (ossia normative definite principalmente dalla Farmacopea europea e dalle GMPs) e con le specifiche date dal cliente.

Questa attività viene solitamente svolta in seguito all'esecuzione con esito positivo di un'attività di IOQ, ma a seconda dell'obbiettivo della qualifica può essere eseguita in diversi modi. Tuttavia si tratta di un'attività che viene sempre eseguita nella sede dove poi diventerà operativo, sia che si tratti di un processo che se si tratti di uno strumento.

Il motivo è abbastanza intuitivo ed è a causa dell'intenzione di eseguirla sotto le condizioni in cui poi si troverà il sistema al momento dell'operatività, in modo da rendere più affidabile e veritiera possibile la qualifica.

Una Performance Qualification dovrebbe sempre includere come minimo:

- test, utilizzando materiali di produzione, sostituti qualificati o prodotti simulati, che sono stati sviluppati dalla conoscenza del processo e delle strutture, sistemi o apparecchiature;
- test per includere una condizione o un insieme di condizioni che comprendono limiti operativi superiori ed inferiori;

Durante il tirocinio ho svolto e redatto diversi protocolli di PQ, volti a qualificare diversi tipi di strumenti o processi, di seguito alcuni esempi per rendere più chiaro il contenuto e l'utilità.

I primi protocolli di PQ relativi al Progetto del Medical Device Department li ho eseguiti per qualificare le cosiddette "utilities", ossia tutti qui servizi fondamentali che vengono installati nel dipartimento, che comprendono i condotti per l'aria compressa, utilizzata sia per movimentare la soluzione che per ripulire le fiale, per l'acqua filtrata e sterilizzata, utile nella preparazione della soluzione, per l'azoto, importante nella fase di preparazione e conservazione della soluzione.

Per quanto riguarda queste PQ delle "utilities" sono state tutte eseguite in seguito all'esecuzione e approvazione dei protocolli di URS e IOQ, come verifica e validazione finale dei sistemi. In figura si può osservare il sommario di uno dei documenti in questione, che rimane abbastanza standard per tutti i documenti di questo tipo, ossia relativi alle utilities.

Summary

1.	SC	COPE	4
2.	OR	RGANIZATION AND RESPONSIBILITIES	4
3.	FIE	ELD OF APPLICATION	4
4.	SA	AFETY ASPECTS	5
5.	RE	EGULATORY REFERENCE	5
6.	SY	STEM DESCRIPTION	6
٠.	1. 2.	Compressed air production and distribution system	
7.	PE	RFORMANCE QUALIFICATION	8
	1. 2.		
8.	VE	ERIFICATION OF COMPRESSED AIR QUALITY	10
8. 8. 8.	1. 2. 3. 4. 5.	SCOPE. VALIDATION INSTRUMENTS. TEST METHODS DATA COLLECTION FORMS ATTACHMENTS	10 10 11
9.	AT	TACHMENTS	26
9. 9. 9.	1. 2. 3. 4.	DATA COLLECTION FORM DEVIATION(S) ANALYSIS AND CORRECTIVE ACTIONS DEVIATION LIST PERSONNEL INVOLVED IN THE VALIDATION ACTIVITY ATTACHMENTS	27 28 29
10.	F	FINAL REPORT	31

Figura 14: Struttura di un protocollo di PQ

Come si evince dalla figura 14 vi è una prima parte esplicativa, che va a descrivere lo scopo del documento, cioè quello di verificare che il sistema in questione rispetti le specifiche definite dalle norme Europee, nazionali e dal cliente specifico. In questo caso, trattandosi del documento relativo al loop dell'aria compressa era necessario verificare che la qualità dell'aria rispettasse appunto gli standard dettati dalla Farmacopea europea corrente.

A seguire vi è il paragrafo che definisce l'organizzazione, cioè chi sarà incaricato di scrivere il protocollo, chi dovrà approvarlo e chi dovrà revisionarlo, distribuendo così anche le responsabilità collegate. Solitamente per questi tipi di protocollo io ero la persona incaricata della stesura, la mia Tutor aziendale colei che doveva revisionarli ed approvarli insieme alla direttrice del dipartimento di qualità e al General Manager. Se i protocolli riguardavano nello specifico processi o strumenti utilizzati in produzione, anche il Direttore della produzione doveva approvare prima che si potessero definire e compilare.

Nel paragrafo 3 si va a definire il "campo di applicazione", ossia i locali e i punti che sono interessati dall'applicazione della nuova utility. Nel documento in questione relativo al loop dell'aria si vanno a identificare tutti i punti di utilizzo dell'aria, includendo sia quelli già presenti, sia quelli aggiunti che hanno causato la necessità della ri-validazione.

Di seguito è presente il paragrafo relativo alla sicurezza, sempre presente in questo tipo di documenti, nel quale si vanno a definire le principali precauzioni necessarie per poter completare la validazione nella più totale sicurezza, andando a sottolineare se necessario l'utilizzo obbligatorio di dispositivi di protezione personale e le norme aziendali da seguire per evitare ogni possibile pericolo.

All'interno del capitolo 5, quello relativo ai riferimenti normativi, si va a inserire solitamente una tabella che riporta i documenti e le relative versioni che si sono utilizzati per la preparazione del protocollo. Tra questi documenti figurano sempre diverse GMP che come già spiegato in precedenza fanno riferimento alle "Good Manufacturing practicies", documenti a cui si fa sempre riferimento nell'ambiente farmaceutico. Un altro documento sempre presente in questa tabella e il ASTM E2500, che va ad assegnare agli SME (Subject Metter Expert) varie funzioni del progetto e del processo. È opportuno ricordare come vi sia un altro documento a cui si fa sempre riferimento nell'ambiente farmaceutico e che è sempre presente in queste sezioni, che è la Farmacopea Europea, che come già spiegato e definibile come un complesso codice farmaceutico di disposizioni tecnico/scientifiche ed amministrative applicabili al settore farmaceutico. Per concludere queste tabelle di riferimenti si vanno a inserire i codici dei documenti e dei protocolli antecedentemente compilati riguardanti il sistema in questione, che possono essere delle URS o delle IOQ.

Il protocollo procede con un paragrafo dedicato alla descrizione del sistema, all'interno del quale si è soliti illustrarlo anche attraverso immagini e disegni ingegneristici. È importante mettere il giusto focus sulle parti più critiche del sistema, così da dare al lettore del protocollo una chiara idea sulle attenzioni necessarie e sui punti più critici dove si interverrà.

Il seguente paragrafo è quello che entra nel vivo della qualifica, che va a definire i criteri di qualifica e le caratteristiche che sarà fondamentale rispettare. Nel caso in questione sono presenti dettagliate spiegazioni sulla qualità dell'aria, sulle varie pressioni nei diversi punti del sistema e sulle caratteristiche degli "user points", che dovranno sempre essere in condizioni stabili e sicure. Questa parte del protocollo viene integrata con i WorkSheets, ossia con le schede sulle quali vengono riportati i test da effettuare, e che presentano uno spazio da riempire con i valori dei parametri da misurare e i risultati che vengono ottenuti.

Questi worksheets andranno correttamente identificati ed allegati al documento in quanto saranno loro la effettiva prova dell'esecuzione della qualifica.

La parte seguente varia da protocollo a protocollo in quanto presenta dei test specifici per verificare la corretta funzionalità del sistema, con eccezione per la parte riguardante al personale coinvolto nella validazione e al report finale, presenti in tutti i protocolli e parti fondamentali di essi, la prima perché traccia l'operato del personale e ne identifica i responsabili, e la seconda perché è quella che poi viene richiesta e verificata in caso di controlli da parte di terze parti.

3.1.5 PVP

Parlando e trattando i protocolli di Performance Qualification è fondamentale citare i PVP (process validation protocol), che appartengono a questa categoria ma sono specifici per la qualifica dei processi. Ogniqualvolta cambiano le specifiche di un prodotto, le dosi, i materiali o anche solo i macchinari presenti sulla linea (anche sostituendoli con altri macchinari uguali), è necessario svolgere questo tipo di qualifica.

Le linee guida per queste attività sono dettate dalla norma ISO 2859-1, versione datata 2007, entrata in vigore il 3 maggio di quell'anno, ed intitolata "Procedimenti di campionamento nell'ispezione per attributi - Parte 1: Schemi di campionamento indicizzati secondo il limite di qualità accettabile (AQL) nelle ispezioni lotto per lotto".

Questi tipi di protocolli servono appunto per controllare varie caratteristiche del prodotto, come ad esempio le condizioni dei foglietti illustrativi o dell'astuccio esterno, impostando dei limiti massimi sul numero di difetti sotto al quale si deve rimanere per poter validare con esito positivo il processo. Questi limiti vengono dettati dalla norma ISO e dipendono dal tipo di ispezione che si vuole eseguire (con differenza tra speciale e generale), dal livello della stessa e dalla dimensione del lotto che si andrà a produrre. Attraverso queste informazioni e all'uso della prima tabella si andrà ad identificare una lettera. Una volta definita la lettera a cui si farà riferimento, dalla seconda tabella, sarà possibile definire il numero massimo di difetti per ogni valore del AQL, ossia l'acceptance quality limit.

Lo	ot size		Special insp	ection levels	•	General inspection levels				
		S-1	S-2	S-3	S-4	1	II	Ш		
2 to	8	Α	Α	Α	Α	Α	Α	В		
9 to	15	Α	Α	Α	Α	Α	В	С		
16 to	25	Α	Α	В	В	В	С	D		
26 to	50	Α	В	В	С	С	D	E		
51 to	90	В	В	С	С	С	E	F		
91 to	150	В	В	С	D	D	F	G		
151 to	280	В	С	D	E	E	G	н		
281 to	500	В	С	D	E	F	н	J		
501 to	1 200	С	С	E	F	G	J	к		
1 201 to	3 200	С	D	E	G	н	к	L		
3 201 to	10 000	С	D	F	G	J	L	М		
10 001 to	35 000	С	D	F	н	к	М	N		
35 001 to	150 000	D	E	G	J	L	N	Р		
150 001 to	500 000	D	E	G	J	М	Р	Q		
500 001 and	over	D	Ε	н	к	N	Q	R		

Tabella 5: Livelli di ispezione

8 .	2 6										Live	lli di qu	alità a	ccetta	bile (c	ollaude	o ordin	ario)									
la numerosità del campione	Numerosità del campione	0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	400 650	
and	3 8	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	No Nr	Na Nr	Na Nr	Na Nr	Na
A B C	2 3 5												Î	↓	\$° \$	6402	1 2	1 2 2 3	1 2 2 3 3 4	2 3 3 4 5 6	3 4 5 6 7 8	5 6 7 8 10 11	10 11	14 15	14 15 21 22 30 31	30 31	44
D E F	8 13 20											\$24	(44)	令 	1 2 2 3	1 2 2 3 3 4		3 4 5 6 7 8			14 15	14 15 21 22			44 45	Î	
G H J	32 50 80							\bigvee_{0}^{1}	\$;4	(44)	令 \$ 1 2	1 2 2 3	1 2 2 3 3 4	2 3 3 4 5 6	3 4 5 6 7 8	5 6 7 8 10 11	102 620	14 15		21 22	Î						
K L M	125 200 315			Ĵ		\$24	· (44)	☆ \$12	1 2 2 3	1 2 2 3 3 4	2 3 3 4 5 6	3 4 5 6 7 8	5 6 7 8 10 11	7 8 10 11 14 15	10 11 14 15 21 22		21 22	Î									
N P Q	500 800 1 250		100	5令令	\$\dagger\$\cdot\frac{1}{2}	1 2 2 3	1 2 2 3 3 4	2 3 3 4 5 6	3 4 5 6 7 8	5 6 7 8 10 11	7 8 10 11 14 15	14 15	14 15 21 22	21 22	Î			ļ									
R	2 000	Î		1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	Î											l				

Tabella 6: Limiti AQL

Per capire a fondo come si deve redigere un documento di questo tipo e cosa dovrà contenere allego immagine del sommario (Figura 16) di uno dei documenti che ho scritto e andiamo a vederlo nel dettaglio in tutte le sue parti.

	Summary	
1.	OBJECT	4
1.1.	REFERENCES	4
2.	RESPONSIBILITIES	4
3.	SAFETY	5
4.	SYSTEM DESCRIPTION	5
5.	GLOSSARY	7
6.	TEST PLAN	7
6.1.		
6.2.	7, 23, 13, 13, 13, 13, 13, 13, 13, 13, 13, 1	
7.	PERFORMANCE QUALIFICATION	9
7.1.		
7.2.		
8.	ATTACHMENTS	32
8.1.		
8.2.		
8.3.		
8.4. 8.5.		
8.6.		
8.7.		
8.8.		
8.9.		
8.10		
8.11	1. DEVIATION SUMMARY	42
9.	FINAL REPORT	42

Figura 16: Struttura di un protocollo PVP

Per quanto riguarda i paragrafi iniziali la situazione è la stessa di cui abbiamo già parlato nei documenti precedenti, difatti si comincia sempre definendo e spiegando l'oggetto del documento, il suo scopo e quali linee, macchine o processi andrà ad interessare, oltre ai riferimenti a norme o documenti che son fondamentali per lo svolgimento di questa qualifica (esempio la normativa ISO 2859-1). Nel caso in questione il documento trattava il cambio di materiale nell'attività di confezionamento di compresse, e dunque questo capitolo andava a spiegare bene il contesto e i cambiamenti avvenuti.

Si prosegue con il secondo paragrafo relativo alle responsabilità, che, come abbiamo già visto precedentemente, va a definire per ogni dipartimento interessato nell'opera di qualifica quali sono le persone che eseguiranno le azioni e che se ne assumeranno le responsabilità, firmando e datando ogni documento che compileranno.

Seguono i paragrafi dedicati alle norme di sicurezza nell'esecuzione della qualifica e la descrizione del sistema, che in quanto a contenuti sono uguali a quelle dei documenti già spiegati in precedenza.

Saltando la parte di glossario, che va solo a spiegare sigle e termini che si utilizzano all'interno del documento, si arriva alla parte più corposa e importante di questi documenti, ossia quella relativa ai test che verranno eseguiti. Nel caso in questione si doveva qualificare un nuovo materiale che andava a diretto contatto con il farmaco, e che quindi risultava critico, determinando l'obbligo di eseguire la validazione su tre lotti campione, uno ad inizio produzione, uno a metà e uno alla fine, in modo tale da validare l'intero processo, includendo

cambi di materiale e diverse condizioni di produzione. Il numero di prodotti da controllare e verificare viene determinato dalla norma ISO di cui ho parlato in precedenza, e dunque dalla dimensione del lotto da produrre e dal livello di ispezione che si deve eseguire. All'interno di questo paragrafo si vanno a definire quali componenti del prodotto si andranno a validare e in che modo lo si farà.

Passando al paragrafo 7 troveremo una tabella che andrà compilata alla fine dell'attività che riassume ogni test eseguito, a quale worksheet fa riferimento e se è stato passato o meno. Aggiungo un esempio così da chiarire meglio l'impostazione.

7.1. Summary of checks

Acceptance criteria	Res	ult	AQL	Test code	
Ассеріансе спіста	Passed	Failed			
The pre-requirements are guaranteed before the qualification activities start.			NA	A.1	
The reference instruments used during the tests are identified and the calibration certificate is available.			NA	A.2	
The standard operating procedure must be available in final version or in draft.			NA	A.3	
Productivity (n°. of blisters/period) is greater than or equal to the expected one.			NA	A.4	
The box is the expected one.			0.00	B.1	
The box contains the correct number of blisters.			0.15	B.2	
The box is not split, damaged or deformed.			2.5	В.3	
The box is correctly opened.			2.5	B.4	
The box is clean, no visible stains on the box (bigger than 1000 micron).			2.5	B.5	
The overprinting data must be present and be the expected one.			0.00	B.6	
The overprinting data are complete and legible.			0.40	B.7	
The printed data position is acceptable.			2.5	B.8	
The anti-counterfeit labels are present on both sides of the cartons.			0.00	B.9	
The anti-counterfeit labels are applied in the correct position, without covering the <u>Datamatrix</u> Code.			0.40	B.10	
The anti-counterfeit labels don't show wrinkles or bubbles.			2.5	B.11	
Every box contains a leaflet.			0.15	C.1	

Tabella 7: Riassunto dei risultati

Questa tabella avrà molta importanza in quanto riassumerà tutto ciò che è stato fatto durante l'attività di validazione, e sarà oggetto di controllo da parte del cliente evitando così di dover sfogliare centinaia di pagine relative ai singoli worksheets.

Worksheets che si presentano proprio nella seconda parte del paragrafo 7 in modo riassuntivo e che vengono sviluppati come "attachments" nel paragrafo 8 del documento. Questi worksheets riassumeranno tutte le attività svolte e i risultati ottenuti, e vengono spesso accompagnati da tabelle, foto e schemi che ne provano la veridicità. Di seguito l'esempio di una tabella utilizzata per registrare i risultati dei controlli eseguiti su caratteristiche determinate da valori di AQL (Figura 17).

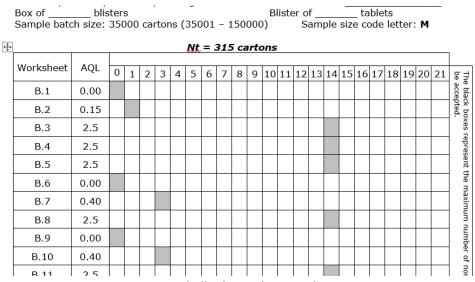


Figura 17: Tabella dei risultati con limiti AQL

Queste tabelle, rappresentati i test riportati nella tabella precedente, partendo dalle dimensioni del lotto vanno a definire il numero di campioni necessario (Nt) e la lettera che determina il numero massimo di difetti (caselle grigie) per ogni valore di AQL. Una volta eseguito il test si riportano i valori ottenuti e si controlla di rimanere al di sotto dei valori limite, determinandone in questo caso l'esito positivo. Nel caso in cui non si stia al di sotto dei valori limite sarà necessario aprire una deviazione e studiare e implementare le azioni correttive che si stima possano risolvere il problema, al termine dell'implementazione delle azioni so dovrà ri-eseguire questo protocollo.

Il documento si concluderà con la stesura del rapporto finale, riassunto esaustivo che insieme alla tabella dei checks rappresenterà e spiegherà l'intera opera di validazione, sottolineando e giustificando la positività o negatività dei test eseguiti.

3.1.6 FAT

I protocolli di FAT (Factory Acceptance Test) sono documenti relativi a macchinari o linee produttive. Vengono scritti ed eseguiti prima di procedere con la spedizione di una macchina acquistata o revampata e prima dell'esecuzione di un IOQ protocol, e servono ad assicurarsi che sia nelle condizioni attese, che la documentazione sia corretta, che vi sia corrispondenza tra documenti (schemi elettrici, layouts, schemi funzionali) e realtà e che il sistema funzioni

correttamente. Durante questi mesi di stage ho avuto la possibilità di scrivere (non in prima persona ma collaborando con le aziende fornitrici) ed eseguire diversi protocolli di FAT, soprattutto riguardanti i macchinari installati nel nuovo dipartimento. Come vedremo in seguito nel paragrafo dedicato al progetto una delle macchine presenti nel dipartimento è una macchina soffiatrice, che di fatto riceve i flaconi dalla macchina a monte e procede con il soffiaggio/aspirazione per ripulirli completamente da agenti inquinanti esterni (sporcizia varia, pezzi di plastica derivanti dal PVC utilizzato per impacchettarli o dal loro taglio). Purtroppo a causa della delicata situazione dovuta al Covid non è stato possibile andare ad effettuare queste attività in sede dai fornitori delle macchine ma abbiamo dovuto limitarci ad eseguirlo in via telematica, problema che ha peggiorato i risultati e allungato notevolmente i tempi necessari per l'esecuzione, aumentando e di molto il carico di lavoro previsto per l'esecuzione e compilazione del relativo SAT presso la nostra sede.

Come fatto fin ora per cercare di chiarire il contenuto e l'obbiettivo del documento procedo con allegare in Figura 18 il sommario di quello relativo alla macchina soffiatrice e andrò ad analizzarlo punto per punto.

- 1 SCOPO
- 2 DESCRIZIONE DEL SISTEMA
- 3 GENERALITA'
- 4 RESPONSABILITA'
- 5 ASPETTI RELATIVI ALLA SICUREZZA
- 6 REQUISITI PRELIMINARI PER L'ESECUZIONE DEL FAT
- 7 VERIFICA DELLA DOCUMENTAZIONE
- 8 VERIFICA DELLA CORRISPONDENZA TRA ORDINE DI ACQUISTO E LAVORI ESEGUITI
- 9 VERIFICA DISEGNI TECNICI
- 10 VERIFICA ALLARMI E/O INTERBLOCCHI
- 11 VERIFICA DEI PARAMETRI FUNZIONALI DELL'IMPIANTO
- 12 RUN TEST
- 13 IDENTIFICAZIONE PERSONALE
- 14 WORKSHEET ALLEGATI
- 15 RAPPORTO FINALE DI FAT

Figura 18: Struttura di un protocollo di FAT

Il documento, dopo le varie pagine di firme e approvazione, comincia con il paragrafo che ne definisce lo scopo, ossia quello di eseguire e documentare una pre-verifica funzionale e documentale della macchina, per accertarsi che sia tutto completo e disponibile e che la macchina sia pronta per eseguire le lavorazioni a cui sarà destinata.

Segue il solito paragrafo che racchiude la descrizione dettagliata del sistema, di tutte le sue componenti e dei prodotti che lavorerà, evidenziando se necessario i diversi formati e le

differenze strutturali della macchina nel passare dalla gestione di un prodotto ad un altro. Spesso questa sezione viene arricchita con foto e schemi dei componenti e dei prodotti che dovrà gestire.

Il paragrafo 3 relativo alle generalità si limita a spiegare come va compilato il protocollo e come si devono allegare eventuali allegati; seguono i paragrafi relativi alle responsabilità e alla sicurezza che sono uguali a quelli visti negli altri protocolli e che quindi non vedrò nel dettaglio.

I paragrafi dal 6 al 12 son tutti relativi alle verifiche che si eseguono in sede di FAT e che determinano l'esito dello stesso protocollo. Si inizia dalla verifica dei prerequisiti che sostanzialmente consiste nel controllare che il protocollo venga approvato da entrambe le parti, sia dall'azienda cliente (noi in questo caso), che dalla azienda fornitrice. Si passa alla verifica della presenza della documentazione, che include manuali, lista parti di ricambio, schede tecniche dei componenti macchina, lay-out, schemi elettrico e pneumatico e manuale del pannello operatore. È necessario verificarne la presenza e la conformità, andando a controllare che gli schemi siano corretti e che le modifiche apportate siano correttamente riportate sui documenti. All'interno del WorkSheet dedicato si andrà a stilare una lista dei documenti e si definirà la loro completezza. Solo quando tutti i componenti della lista risulteranno presenti e completi si potrà definire l'esito positivo di questa parte. La parte successiva riguarda la verifica della corrispondenza tra domanda e offerta, ossia che i lavori svolti dalla ditta fornitrice corrispondano a quanto richiesto dall'azienda cliente e quindi riportato nell'ordine d'acquisto. Si va quindi a verificare che gli interventi eseguiti siano in accordo con le richieste e terminati con esito positivo, e che quindi presentino il risultato richiesto. Il WorkSheet corrispondente consisterà in una semplice checklist che traccerà ciò che è stato eseguito in accordo con le richieste. La parte successiva consisterà in un controllo della corrispondenza dei disegni tecnici con ciò che è stato realmente installato, il worksheet risultante consisterà principalmente in una lista di disegni tecnici corrispondenti a tutti gli allegati che saranno presenti. Questi allegati verranno evidenziati di verde sulle parti che quadrano e che soddisfano le richieste di installazione, e di rosso dove le cose non sono in accordo (per mancanze o pezzi in eccesso) con le previsioni.

La parte successiva riguarda la verifica degli allarmi e degli interblocchi, cioè la verifica del riconoscimento da parte del sistema di controllo delle singole condizioni di allarme e la funzionalità di eventuali interblocchi connessi, ossia della capacità della macchina o del sistema di riconoscere le situazioni di allarme e di trasmetterle tramite i suoi sistemi di output, e nel caso fosse richiesto dall'allarme, di fermarsi ed eventualmente ripartire una volta rientrato il pericolo. Questa parte è molto importante e va gestita e controllata con dedizione, questo a causa dell'importanza degli allarmi e del riconoscimento da parte della macchina delle situazioni di pericolo, che soventemente si presentano in un sito di produzione. I test si concludono con le ultime due parti del protocollo, quella relativa ai parametri funzionali dell'impianto e quella relativa ai run test. La prima riguarda principalmente i gruppi di movimentazione della macchina, che ovviamente devono funzionare e devono essere conformi con quanto preventivato, nel caso in oggetto si è verificata la funzionalità del nastro trasportatore, delle stelle rotative e della capacità di soffiaggio e aspirazione da parte dei

gruppi di movimentazione. La seconda invece riguarda la velocità della macchina e consiste nel verificare che si mantenga entro i limiti indicati nelle specifiche e che la qualità del prodotto, verificata mediante ispezione visiva, sia soddisfacente. Nell'esecuzione del protocollo in oggetto a causa di problemi video e di connessione non è stato possibile eseguire questi test, che son stati eseguiti direttamente dagli operatori della azienda fornitrice e per i quali abbiamo dovuto fidarci ed accettare i loro risultati. Questi protocolli terminano con la stesura di un "Rapporto finale di FAT" all'interno del quale si riassumono test e risultati e si sottolineano eventuali problemi che andranno risolti nell'esecuzione del SAT.

3.1.7 SAT

I protocolli di SAT (Site Acceptance Test) sono documenti riferiti a macchinari o linee produttive e vengono eseguiti in seguito a un protocollo di FAT. Se il FAT si esegue prima che la macchina o il sistema vengano spediti, e quindi in sede dal costruttore/manutentore, il SAT si esegue "on site", cioè una volta ricevuta e installata nel suo ambiente di lavoro. In questo modo è possibile rieseguire tutti i test eseguiti in sede di FAT per valutare che non ci siano stati problemi durante il trasporto. Solitamente i SAT non sono protocolli critici e raramente presentano problemi, questo a causa appunto della precedente esecuzione del FAT e dunque di un controllo già effettuato. Quest'anno però è stato fuori dal normale e l'impossibilità di spostarsi e dunque di eseguire i FAT nel solito modo ha aumentato l'importanza del SAT. Eseguendo i FAT online, il SAT è stata la prima possibilità di vedere, sfidare e validare tutti i macchinari acquistati o restaurati in quest'ultimo anno, dandoci la possibilità di controllare in prima persona tutto ciò che non eravamo stati in grado di effettuare online o che non era stato chiaro o ben eseguito; anche un semplice controllo della velocità e del ritmo di produzione risulta complicato da eseguire tramite videochiamata.

L'esecuzione di un protocollo di SAT comincia con la sua stesura, attività aiutata e velocizzata dalla presenza dei FAT in quanto la struttura e i test sono molto simili o spesso uguali. Proprio per questo motivo non li analizzerò nel dettaglio come fatto per gli altri protocolli. A livello pratico i SAT sono una ripetizione dei FAT con possibilità di aggiunta di alcuni test spesso riferiti ai protocolli di IOQ, si potrebbe dire una via di mezzo tra le due cose. L'esecuzione di un SAT dà la possibilità di controllare e validare i componenti pneumatici ed elettrici e la loro corrispondenza con i documenti di riferimento, la presenza e la correttezza dei vari manuali, sia riguardanti l'utilizzo che per la manutenzione, la presenza di tutti i componenti e la loro capacità di lavoro ed infine la qualità della macchina, valutandone performance e capacità di mantenerle nel tempo. In questo modo si deve controllare che eventuali problemi riscontrati in sede di FAT siano stati risolti correttamente e se così è, si può definire collaudata la macchina, in attesa dell'esecuzione di un eventuale IOQ o PQ, per validarla e qualificarla definitivamente.

SAT e FAT sono attività abbastanza impegnative che portano via tempo, ma fondamentali in quanto l'acquisto o il rinnovamento di un macchinario sono investimenti da decine o centinaia di migliaia di euro che necessitano di garanzie e controlli sulla correttezza e completezza dei

lavori e delle strutture. Questi protocolli permettono di avere determinate sicurezze, sia sulla qualità sia appunto sulla completezza, diminuendo così le possibilità di problemi futuri, oltre a permettere ad ingegneri e manutentori aziendali di iniziare a conoscere le macchine e di confrontarsi con i costruttori per eventuali problemi o dubbi.

Come detto all'interno dei protocolli di SAT compaiono anche test funzionali, spesso già eseguiti nel FAT e ripetuti per dare ulteriori conferme, che in caso di esito negativo implicano l'intervento da parte dei fornitori per risolvere i problemi o le incongruenze con quanto dichiarato, rappresentando così l'ultima possibilità di "garanzia". Essendo l'obbiettivo dell'azienda quello di avere i macchinari operativi e performanti la soluzione è spesso quella di cercare di risolvere i problemi e non di rimandare indietro la macchina e chiedere un reso, ma vi son state situazione dove le macchine non rispettavano assolutamente il dichiarato dai fornitori ed essendo investimenti importanti l'azienda ha deciso di rimandarle indietro ed affidarsi ad altri venditori.

3.2 Attività di validazione

Ognuno di questi protocolli spiegati riguarda diverse attività di validazione e qualifica. Quelle svolte durante il periodo di stage svariano su tutti i possibili campi del settore. Le attività svolte più frequentemente son quelle che riguardano l'installazione o la modifica delle componenti delle linee, cioè delle macchine o dei sistemi di supporto delle attività di produzione. Queste consistono in attività di IQ, OQ e PQ, dove si vanno ad eseguire tutti i test necessari per dimostrare che le installazioni siano conformi a quanto definito in sede di progetto e che tutto quadri con quanto preventivato, mentre per le modifiche, essendo che il sistema era già stato validato pre-modifiche, si va solo a definire che non hanno determinato cambiamenti o problemi e che il sistema continua a rispettare le specifiche definite. Spesso trattandosi di strumenti direttamente correlati alla produzione si vanno a valutare anche gli effetti che hanno sui prodotti, per verificare che non influenzino negativamente la loro qualità.

Un'altra tipologia di attività di validazione riguarda l'esecuzione dei FAT e dei SAT, svolti in gran numero durante la validazione del nuovo reparto. Ogni volta che si procede con l'acquisto di una macchina è fondamentale valutare che quello che ci stanno vendendo sia conforme con ciò che vogliamo comprare, e che tutte le caratteristiche rispettino il dichiarato. Per queste attività è solitamente richiesta la presenza fisica presso la sede del fornitore, così da poter toccare con mano e valutare nel migliore dei modi le condizioni della macchina. Queste attività si svolgono nel giro di una o due giornate ma sono molto importanti per avere una prima conferma della qualità dei sistemi che si stanno comprando.

Altre attività che abbiamo eseguito molto spesso son quelle relative al controllo delle condizioni dei locali, eseguite nei locali critici indipendentemente dal livello di criticità. Consistono in attività volte a controllare principalmente la qualità e la quantità dell'aria, così da definire la pulizia dell'aria, l'assenza di particelle inquinanti e le pressioni dei vari locali, per

determinarne i flussi. Per quanto riguarda le pressioni le attività consistono in misurazioni tramite manometri differenziali delle differenze di pressione tra locali comunicanti, e delle loro regolazioni in caso non conformi a quanto progettato. Per quanto riguarda la qualità dell'aria invece si eseguono attività di lunga durata, durante le quali tramite l'utilizzo di macchinari specifici, si va a valutare la qualità dell'aria in punti predefiniti e studiati, per controllare di rispettare le specifiche dettate dalle GMPs e dalle norme ISO. Queste attività vengono eseguite periodicamente o in seguito a modifiche o problemi.

Le attività più caratteristiche invece riguardano i nuovi prodotti o i prodotti che han subito modifiche, che devono essere validati nei modi descritti dai clienti. Vi sono delle linee guida dettate dalle GMPs. In base alle dimensioni del lotto e alle sue specifiche si definiscono i test da eseguire, e finché non vengono completati, bloccano la commercializzazione del prodotto impedendone l'uscita dal sito. Queste attività son state eseguite in gran numero sulle linee produttive già installate, ed ovviamente anche per il nuovo reparto del progetto.

Vi è l'obbligo di validare anche tutti i software utilizzati in azienda, su cui si eseguono attività a frequenza annuale di validazione e qualifica. Fortunatamente nell'ultimo anno pochissimi software son stati aggiornati o modificati, e dunque solo pochi hanno richiesto importanti attività di qualifica, mentre per tutti gli altri, cioè quelli che non hanno subito modifiche, ci si è limitati a dimostrare che continuano a funzionare nello stesso modo.

Lavorando all'interno del QA Department ho avuto la fortuna di svariare su attività completamente diverse fra loro che mi han permesso di vedere il sito di produzione nel suo complesso, mettendo mano su quasi tutte le sue componenti.

4 Il Progetto

Il motivo principale della mia "assunzione" nel dipartimento di Quality Assurance è stata la necessità di aiuto per la gestione, l'implementazione e la validazione dell'intero progetto di ampliamento della produzione dell'azienda ospitante, che stava progettando di installare una nuova linea di produzione e confezionamento per uno spray orale in un nuovo reparto di produzione di dispositivi medici.

Il nuovo reparto sorgerà come ristrutturazione del reparto dedicato ai farmaci iniettabili, utilizzando le stanze, parte degli accessori e delle utenze già presenti e in utilizzo nel vecchio dipartimento, che a causa del calo drastico della domanda e degli elevati costi di gestione e mantenimento dell'area verrà dismesso e sostituito con questo nuovo progetto. Il fatto che l'area fosse destinata alla produzione e al trattamento di farmaci iniettabili, che sono quelli più critici e che necessitano di aree pulite e sterilizzate, nonché a temperature e umidità fisse dettagliate dalle norme vigenti, ha aiutato molto e risparmiato molto lavoro. Le varie "utilities" installate o riutilizzate le analizzerò nel paragrafo apposta dedicato, ma vorrei sottolineare come ad esempio per la qualità dell'aria all'interno dei locali e per la qualità dell'acqua che arrivava nel dipartimento le norme riguardanti gli iniettabili sono molto più stringenti e delineate rispetto a quelle relative ai dispositivi medici, difatti nel nuovo dipartimento si tratterà di un'area ISO 8 (che come visto in precedenza è una delle meno critiche tra le aree classificate) per quanto riguarda la parte di confezionamento primario e un'are CNC (clean non classified) per quanto riguarda il secondario.

Il progetto e il nuovo dipartimento sono stati implementati per iniziare a produrre, confezionare e commercializzare un nuovo prodotto sviluppato da un'azienda svedese di ricerca e sviluppo che una volta definiti i prodotti innovativi si appoggia ad aziende terze, come quella per cui ho svolto lo stage, per la produzione. La nostra azienda non è stata la prima ad essere chiamata in causa e infatti per lo studio delle attività della preparazione della soluzione e la sua gestione abbiamo avuto numerosi contatti con un'azienda spagnola, che già produce questo tipo di prodotto e che quindi ha già sviluppato delle procedure riguardanti tutte le attività necessarie nel ciclo produttivo; attività molto facilitata grazie alle mie ottime doti in lingua spagnola.

Le attività di qualifica sono iniziate già nei miei primi giorni di stage, cominciando con la stesura di un VMP (Validation Master Plan) di progetto e documenti di URS (User Requirement Specifications), proseguendo con protocolli di IOQ e PQ, oltre a FAT e SAT per i macchinari e concludendosi con la validazione delle attività di produzione e del prodotto stesso, ma tutti questi documenti li analizzerò più dettagliatamente nel paragrafo ad essi dedicato. Andando con ordine passerei a spiegare e definire il prodotto un po' più nello specifico.

4.1 Descrizione prodotto

L'azienda, vista la grande possibilità presentata dal nuovo dispositivo medico e il crollo della domanda dei farmaci iniettabili un tempo prodotti in quell'area, ha deciso di smantellare il vecchio dipartimento e di ampliare il proprio catalogo di prodotti espandendosi anche nel mondo dei Dispositivi Medici, rappresentato solo dal nuovo prodotto in questione. Questo nuovo business è stato valutato e studiato per anni, e l'avvento della pandemia di Covid-19 ha spinto ulteriormente l'azienda a voler intraprendere questo progetto, visti gli effetti del prodotto contro il virus che ci ha distrutti e bloccati per più di un anno. Il prodotto in questione è appunto un Dispositivo Medico, ma è bene definire la sua classe di appartenenza perché anche i cerotti son definiti come dispositivi medici ma evidentemente si tratta di prodotti completamente diversi. I Dispositivi medici si dividono in 4 classi in base alla loro complessità e al potenziale di rischio per il paziente, ma solo la prima classe (non è quella che riguarda il nostro prodotto) non richiede l'intervento di un Organismo Notificato. Questo per spiegare che il nuovo prodotto non è considerato un farmaco, ma appartenendo alla categoria III, quella con maggior rischio per il paziente tra i Dispositivi Medici è anch'esso sottoposto a norme e regole ben definite e controllate. Si tratta di un prodotto che si presenta in forma liquida e che viene consumato in qualità di spray orale che va a formare una barriera protettiva rivestendo la mucosa della cavità orale per contrastare lo sviluppo di virus soprattutto relativi a raffreddori. Questa barriera di fatto intrappola i virus, li disattiva e ne inibisce la diffusione e la moltiplicazione. Il prodotto è stato sviluppato per l'utilizzo in individui di età superiore ai 4 anni e anzi che cercare di curare le infezioni da virus è stato concepito per cercare di prevenirle, disattivando la loro capacità di infettare le cellule e di moltiplicarsi.

Per quanto riguarda la prima parte del processo, quella riguardante alla produzione vera e propria della soluzione, tutte le attività devono rispettare gli standard dettati dalla norma ISO 13485:2016, intitolata "Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes" che impone appunto degli standard relativi alla gestione della qualità nei processi di produzione e lavorazione dei dispositivi medici. Questa parte del processo, essendo la più importante e la più critica, dato che va a influire direttamente sulla qualità del prodotto, è stata trasmessa dall'azienda svedese e consiste in azioni definite e spiegate in maniera esaustiva che verranno seguite senza possibilità di deviazioni in ogni ciclo produttivo.

Il componente attivo, che viene fornito da un'azienda indicata direttamente dall'azienda svedese, richiede determinate condizioni di trasporto e stoccaggio (deve essere mantenuto in ambiente con temperature tra i -18 °C e i -20 °C). Questa necessità ha obbligato l'installazione di celle frigorifere all'interno dei locali dedicati alla produzione della soluzione. Per quanto riguarda gli eccipienti invece, si utilizza come fornitore lo stesso già identificato dall'azienda spagnola che già esegue la produzione del dispositivo medico in questione, ma per queste sostanze non sono previste particolari condizioni di stoccaggio.

Prima che la soluzione finale venga inserita all'interno del serbatoio da 1000L situato nella sala preparazione si passa attraverso dei serbatoi più piccoli; all'interno del primo sarà presente la

"buffer solution" che contiene il componente attivo, mentre all'interno del secondo sarà presente la "flavoring solution", che sarà la parte di soluzione che apporterà aroma e gusto alla soluzione finale. In seguito queste due soluzioni vengono unite e versate all'interno del serbatoio finale, azione che viene accompagnata dal continuo mescolamento eseguito da un miscelatore motorizzato e dalla creazione dell'atmosfera di azoto che riempirà la parte di volume del serbatoio non coperta dalla soluzione, questo per inertizzare la soluzione finale e permettere il suo corretto mantenimento durante la lavorazione. Tutto il processo di produzione è stato trasferito tale e quale dai colleghi spagnoli, questo perché viene eseguito seguendo esattamente gli step e le fasi già validate nella sede spagnola, fattore che determinerà la possibilità di eseguire la validazione di un solo lotto di produzione per verificarne la correttezza di esecuzione e non di tre lotti come dovrebbe essere fatto per i nuovi prodotti.

Uscendo dal serbatoio da 1000 I la soluzione viene inserita all'interno dei flaconi che vengono prodotti in due formati diversi, uno da 10 ml e uno da 20 ml (come riportato in Figura 19), situazione che ha creato qualche problema nel settaggio delle macchine a causa del diverso peso dei due tipi di flaconi. Il processo e i vari macchinari verranno analizzati più in dettaglio nei paragrafi successivi.

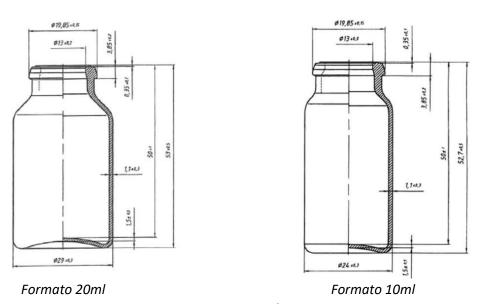


Figura 19: Formati prodotti

Il prodotto, già molto utile e largamente commercializzato, ha ottenuto ulteriore importanza a causa dello scoppio della pandemia di Covid-19, malattia causata da un virus che ha le stesse caratteristiche dei virus influenzali combattuti dal prodotto. Numerosi studi dimostrano i suoi effetti positivi e la sua capacità di disattivare il virus SARS-CoV-2, e direttamente dalla Chief Operating Officer dell'azienda svedese arrivano dichiarazioni che sostengono l'efficacia del dispositivo medico nel formare una barriera protettiva in grado di proteggere l'uomo dal virus citato. Questo fatto non è stato assolutamente il motivo della decisione di produrre questo

dispositivo medico, ma la difficile situazione dell'ultimo anno ha sicuramente influenzato i piani aziendali.

4.2 Descrizione reparto

Come già accennato in precedenza il nuovo reparto è stato costruito partendo già da un reparto di produzione esistente e funzionante, che è stato smantellato nella sua quasi totalità (inclusi pavimenti, porte e pannelli del soffitto) e ricostruito per adattarlo alle caratteristiche della linea produttiva. Il reparto precedente era destinato alla produzione e al trattamento di farmaci iniettabili, ossia la categoria più critica e controllata dell'azienda.

Questo è un fattore importante perché parte delle utilità sono state mantenute, come ad esempio i condotti che portano aria pulita all'interno e gli sfoghi per l'aria sporca in uscita. Di questo modo, solo eseguendo un controllo sui condotti e un cambio dei filtri la questione aria era già risolta in partenza.

Le attività relative alle utilities son state comunque numerose e per la maggior parte svolte dal nostro dipartimento, che ha dovuto eseguire protocolli di URS in fase di progetto, protocolli di IOQ in fase di installazione e protocolli di PQ una volta installate. Per quanto riguarda invece il layout e la distribuzione dello spazio il lavoro è stato eseguito dal dipartimento di ingegneria (purtroppo questa parte è stata eseguita prima del mio arrivo, come l'esecuzione del GANTT) e si è concluso con la preparazione del progetto riportato in Figura 20.

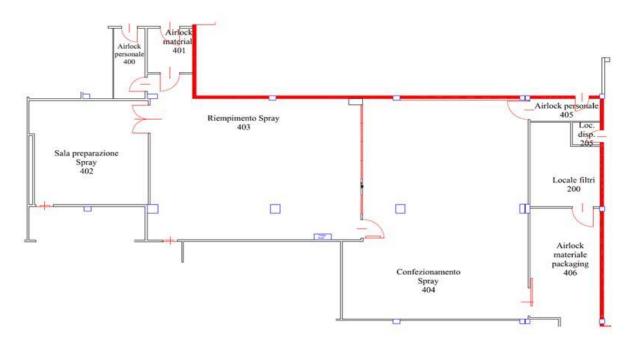


Figura 20: Layout MD Department

In alto a sinistra si possono vedere le sale SAS, ossia le entrate da cui passano materiali e operatori, che si possono definire come le stanze divisorie tra gli spazi puliti dedicati alla produzione e gli spazi esterni. Subito al di sotto è presente la "sala preparazione", all'interno della quale è installato il serbatoio da 1000 l che conterrà la soluzione e l'azoto inertizzante.

All'interno di questa stanza sono presenti punti d'uso per l'azoto (costantemente collegato al serbatoio), per l'aria compressa, utilizzata principalmente per questioni di pulizia o asciugatura e per l'acqua purificata, ingrediente della soluzione e utilizzata anch'essa per lavori di pulizia. Dal serbatoio partirà un condotto, rigorosamente in acciaio inossidabile AISI 316, che trasporterà la soluzione dalla sala preparazione alla sala di Riempimento, ossia dove si esegue il confezionamento primario. In questa parte del dipartimento saranno presenti tre macchine, una riordinatrice per i flaconcini, una soffiatrice che dovrà ripulirli nel caso fossero presenti impurità e finalmente la macchina riempitrice, che riempirà con la soluzione e chiuderà i flaconcini. Tra la sala di riempimento e quella di confezionamento sarà presente una parete divisoria, questo a causa delle diverse specifiche per la qualità dell'ambiente dato o meno il contatto tra il prodotto e l'aria circostante e dalla diversa classificazione dei locali, ISO8 per la parte del primario mentre non classificata per quella del secondario. Inoltre, grazie ai flussi d'aria impostati, sarà presente una definita differenza di pressione tra i due locali, per far sì che quando vi sia possibilità di passaggio dell'aria da un locale all'altro, questa vada dal locale più pulito (confezionamento primario) verso quello più sporco (confezionamento secondario), locale che presenterà dunque una pressione dell'aria minore.

Il flusso del prodotto continua attraverso il locale 404, quello destinato al confezionamento secondario, cioè l'inserimento dei flaconi all'interno degli astucci accompagnati dal loro prospetto illustrativo. All'interno di questo locale saranno presenti una macchina etichettatrice, una incartonatrice che inserisce i flaconi negli astucci, una Data Matrix Station, capace di stampare dati variabili sull'astuccio (numero del lotto, data di scadenza, codice prodotto) e una macchina etichettatrice utilizzata per applicare dei tamper evident anticontraffazione. La linea termina con la presenza di una macchina case-packer che raccoglie gli astucci, li raggruppa e li inserisce all'interno dei cartoni che poi verranno spediti. Tutte le macchine citate verranno analizzate più nello specifico nel prossimo paragrafo dedicato completamente alla linea.

In alto a destra si possono notare i SAS per entrare nel locale di confezionamento secondario mentre in basso a destra quello dedicato all'entrata del materiale necessario per il confezionamento finale e per l'uscita dei prodotti finiti.

In conclusione vorrei evidenziare l'ottimo lavoro svolto dal dipartimento di ingegneria che è riuscito a gestire lo spazio disponibile nel migliore dei modi e determinare le aree di ogni locale nel modo perfetto, il tutto in tempi molto brevi permettendo così di iniziare nel migliore dei modi la progettazione e di conseguenza l'implementazione del progetto.

4.3 Linea e macchine

Nel paragrafo precedente ho provato a spiegare ed analizzare lo spazio destinato al nuovo dipartimento, all'interno di questo invece proverò a presentare la linea installata per la produzione del Dispositivo Medico, evidenziando per ogni macchina le sue peculiarità e le specifiche di performance, identificando il flusso del prodotto e descrivendo eventuali problematiche riscontrate e successivamente risolte.

Per dare una panoramica generale del dipartimento si può vedere in Figura 21 il suo disegno completo di macchine presenti nei vari locali, purtroppo non chiaramente identificate ma che verranno chiarite nelle prossime righe.

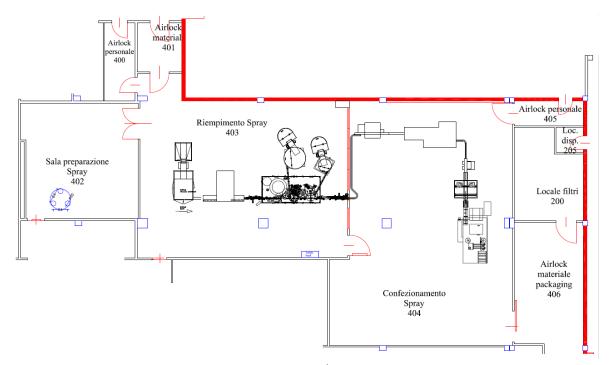


Figura 21: Layout con macchine MD Department

Il primo componente della linea è il serbatoio (Figura 22) installato all'interno del locale 402 dedicato alla preparazione della soluzione orale.

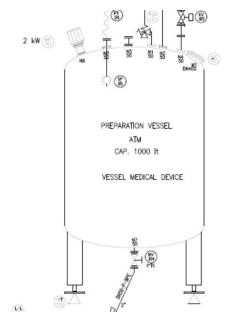


Figura 22: Serbatoio di preparazione della soluzione

Il serbatoio ha una capienza di 1000 litri ed è posizionato sopra delle celle di carico che trasmettono al computer collegato i valori del peso e in conseguenza le condizioni in cui si trova, cioè se è pieno, vuoto o pieno di azoto. Sopra al serbatoio si può notare sulla sinistra l'agitatore meccanico, fondamentale per il mescolamento delle due soluzioni intermedie per formare la soluzione orale finale. Spostandosi verso destra si possono notare sei punti di utilizzo, che descritti in ordine sono: il punto di ingresso dell'acqua purificata, un punto lasciato libero utilizzabile in caso di necessità, il punto d'ingresso dell'aria compressa, utilizzata per asciugare e pulire il serbatoio, il punto d'ingresso dell'azoto, utilizzato per inertizzare la soluzione e per sostituirla durante lo svuotamento, un punto di uscita per l'aria o eventualmente per l'azoto e infine una valvola di sicurezza, che nel caso in cui la pressione all'interno superasse dei valori limite andrebbe ad aprirsi e a farla tornare dentro questi valori, evitando così un'esplosione o implosione del serbatoio.

Sul fondo del serbatoio è presente un altro punto d'uso, questo utilizzato ovviamente per far uscire la soluzione e incanalarla nei condotti che la trasporteranno fino alla macchina riempitrice che la insufflerà dentro ai flaconcini.

Il flusso della soluzione passerebbe appunto direttamente alla macchina riempitrice, ma all'interno del locale 403 la prima macchina della linea è quella formata dall'alimentatore di flaconi, che li solleva dal gruppo di flaconi sparsi e dall'orientatore, che li fa scivolare nelle loro guide per far sì che vengano posizionati correttamente prima di raggiungere la macchina soffiatrice. Alimentatore e orientatore formano così la prima macchina del reparto e son state ottenute tramite il revamping (una sorta di "ristrutturazione") di macchina già di proprietà dell'azienda che erano impiegate in contesti diversi. La macchina è stata ovviamente oggetto di FAT prima di essere installata, di SAT e di IOQ in sede posizionata e pronta per essere resa operativa. L'orientatore è la macchina che regola il ritmo produttivo della prima parte della

linea ed è in grado di raggiungere una velocità massima di 90 flaconi al minuto ma è impostata per lavorare a 70 flaconi al minuto. In sede di FAT si è registrato un problema relativo al cambio formato, di fatto la macchina lavorava perfettamente con il formato più grande, mentre presentava alcuni problemi con quello più piccolo e leggero. Fortunatamente la competenza dei fornitori è stata confermata e tramite la regolazione di alcuni soffi d'aria compressa si è riuscito a risolvere il problema e a registrare le corrette performance anche per il formato più problematico.

Una volta riordinati, i flaconi passano attraverso alla macchina soffiatrice (Figura 23); non si tratta di una macchina soffiatrice formante come da uso comune del termine, bensì di una macchina che riceve i flaconi e soffia un getto d'aria al loro interno aspirandone contemporaneamente per pulire i flaconi da ogni possibile impurità (in sede di SAT è stata testata per residui plastici e di vetro).

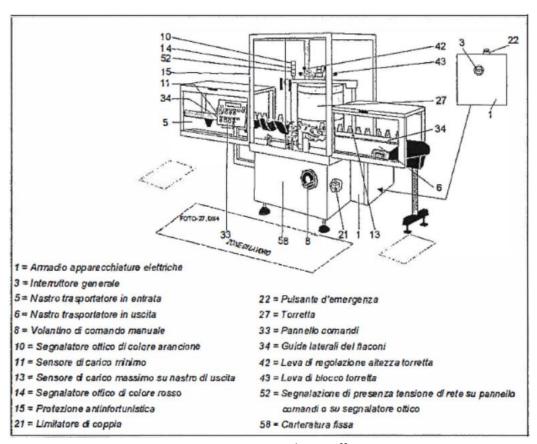


Figura 23: Layout macchina Soffiatrice

In entrata alla macchina vi sono due fotocellule posizionate a centimetri di distanza che permettono al sistema di definire lo stato di carico massimo (se vi è la fila piena di flaconi in entrata) e in conseguenza di fermare la macchina a monte, oppure di carico minimo, quando la fotocellula più vicina alla soffiatrice non rileva la presenza di flaconi, e si ferma in attesa del loro arrivo. Questo interblocco causato dal carico minio si presenta anche quando un flacone

arriva alla soffiatrice non in piedi, le fotocellule non ne rilevano la presenza e bloccano la macchina come se non fosse alimentata.

Anche in uscita è presente un sensore di carico massimo, di nuovo come nel caso in entrata, quando la coda di flaconi diventa troppo lunga la macchina si ferma e smette di lavorare. Il funzionamento della macchina è abbastanza semplice, i flaconi arrivano alla macchina che tramite il nastro trasportatore li porta alla torretta di soffiaggio, dove vengono afferrati da delle pinze e ruotano su di essa.

Durante il giro vengono fatti avvicinare a delle bocchette che hanno la capacità di soffiare aria compressa al loro interno e di riaspirarla allo stesso tempo, eliminando così ogni possibile impurità. Una volta puliti i flaconi tornano sul nastro e vengono trasportati verso la macchina riempitrice. In questo punto i flaconi incontrano la soluzione prodotta, che arriva direttamente dal serbatoio della sala preparazione, per la prima volta, all'interno della macchina offerta dalla casa produttrice spagnola Tedelta, già utilizzata dai colleghi catalani.

Utilizzare una filling and capping machine (Figura 24) permette di ottenere grande costanza e qualità nelle attività appunto di riempimento e chiusura dei flaconi. Questi vengono prima riempiti con quantità costante dipendente dal formato impostato, e poi chiusi con un nebulizzatore a pressione, utile per farne un uso nasale, e in un secondo momento, dopo essere passati davanti a una fotocellula che ne conferma la prima chiusura, con un "applicatore spray" che ne facilità l'utilizzo per via orale.



Figura 24: Filling and capping machine Tedelta

Una volta che i flaconi sono chiusi e il confezionamento primario è terminato vengono convogliati verso il locale 404, dedicato al confezionamento secondario. Proseguendo nel ciclo produttivo i flaconi incontreranno per prima la macchina etichettatrice prodotta dall'azienda Neri Marchesini, modello SL200. Questa macchina è in grado di effettuare 100 etichettature al minuto, offre grandi performance sia per la produttività che per la qualità, confermata in

fase di collaudo dove ha applicato il 100% delle etichette in maniera corretta e conforme alle specifiche. In aggiunta, per confermare e assicurare questi ottimi livelli di qualità, in uscita dalla macchina è presente un sistema di visione computerizzato che verifica la presenza dell'etichetta e la sua qualità di applicazione, che se non soddisfa gli standard impostanti porta allo scarto del flacone. Quelli invece non scartati, quindi valutati come conformi, sono ora pronti all'inserimento all'interno dell'astuccio, azione eseguita dalla macchina astucciatrice MA100 (Figura 25), fornita da Marchesini. Si tratta di una macchina a movimento intermittente con trasporto orizzontale dell'astuccio. Ha una struttura meccanica compatta e robusta che permette larghi turni di utilizzo e minimizza la manutenzione. Una caratteristica importante è quella relativa al cambio formato che la rende adatta alla linea in questione; la sua struttura semplice con una netta separazione della parte meccanica e quella di transito del prodotto permette l'esecuzione del cambio formato in tempi rapidi e non necessita di personale estremamente formato ed addestrato.



Figura 25: Macchina Astucciatrice MA100

Una volta astucciati i prodotti devono passare attraverso alla DataMatrix station, ossia la parte della linea dedicata a stampare e controllare la qualità della stampa di tutti i dati variabili correlati alla produzione in corso, in modo da tracciare ogni prodotto e poterlo accomunare al lotto di produzione, definendone così un'eventuale data di produzione e di scadenza.

La macchina in questione che svolge queste attività è una PCE Mettler-Toledo DMS, una macchina che già era presente nel reparto iniettabili precedentemente presente in questi locali che è stata solo "aggiornata" e adeguata alle sue nuove funzioni. Prima di arrivare alla stazione di confezionamento finale gli astucci passano all'interno della macchina Neri SL400, dedicata alla sigillatura degli astucci tramite tamper evident, ossia dei lembi adesivi che vengono applicati sull'apertura dell'astuccio così da evitare che vengano aperti e manomessi prima della vendita. Questa pratica è spesso utilizzata per la chiusura dei farmaci, molto meno

spesso per quanto riguarda i Dispositivi Medici, ma essendo una direttiva che arriva dalla casa madre non si è discussa e ci si è attrezzati per poter offrire questo servizio. Una volta che questi bollini anticontraffazione sono stati applicati i prodotti giungono all'ultima macchina della linea, l'incartonatrice prodotta dall'azienda CAM, modello SMP/S (Figura 26)



Figura 26: Macchina Incartonatrice CAM modello SMP/S

La macchina è stata progettata prestando particolare attenzione alla compattezza complessiva, all'accessibilità e alla facilità di cambio formato, caratteristiche comuni a molte macchine della linea in questione, pur mantenendo i consueti standard CAM di robustezza e affidabilità. La struttura a sbalzo, con la separazione delle parti meccaniche dall'area di manipolazione del prodotto, permette al lato operatore della macchina di essere facilmente accessibile per l'alimentazione del prodotto, la gestione e la manutenzione quotidiana. Il semplice ed affidabile sistema di formatura/trasferimento/chiusura casse collegato al collaudato sistema di stazionamento/carico del prodotto rendono la macchina estremamente affidabile. La chiusura dei cartoni può essere fatta con nastro adesivo, carta gommata o con l'applicazione di colla a caldo o vinile. Come tutte le macchine CAM la SMP/S è dotata del sistema Mechanical Memory® che riduce il cambio formato completo ad una serie di semplici regolazioni con punti di riferimento fissi e specifici, eseguibili in pochi minuti anche da personale non specializzato e senza l'ausilio di utensili speciali.

I prodotti escono dalla linea incartonati, pronti per essere piazzati su una piattaforma per creare il pallet finale che verrà spedito ai clienti.

Durante l'installazione della linea son sorti alcuni problemi, come il già citato riguardante l'aria compressa che faceva saltar fuori dalle guide i flaconi più piccoli o quello relativo

all'incartonamento degli astucci più grandi, ma attraverso il lavoro, la collaborazione tra i vari dipartimenti e la competenza delle figure aziendali intervenute nel progetto si è riusciti a terminarlo nei tempi prefissati, cosa non così scontata e solita. Le attività di qualifica e validazione sono andate a buon fine e la produzione è partita come previsto.

4.4 Utilities

Abbiamo esaminato i layout e i macchinari presenti nel nuovo reparto, analizzandoli e definendo le loro performance, ma nulla potrebbe funzionare senza l'apporto delle "utilities". Con utilities si intendono tutte le risorse fondamentali per eseguire la produzione. Tra queste figurano l'aria compressa, l'acqua purificata, i sistemi HVAC (Heating, Ventilation and Air Conditioning) e l'azoto.

Tra queste citate quella che riguarda tutti i locali sono i sistemi HVAC, ossia i sistemi di riscaldamento, ventilazione e condizionamento dell'aria. Questi sono molto importanti perché devono somministrare ai locali le giuste quantità d'aria con una qualità ben definita in modo da raggiungere gli standard definite dalle norme. In aggiunta hanno la funzione di determinare le pressioni dei vari locali, questo come già accennato per determinare i flussi d'aria tra un locale e l'altro imponendo che vadano da quelli più "puliti" verso quelli più "sporchi" e che assolutamente non succeda il contrario. Un layout che descrive i vari condotti, le mandate e le riprese è presente in Figura 27.

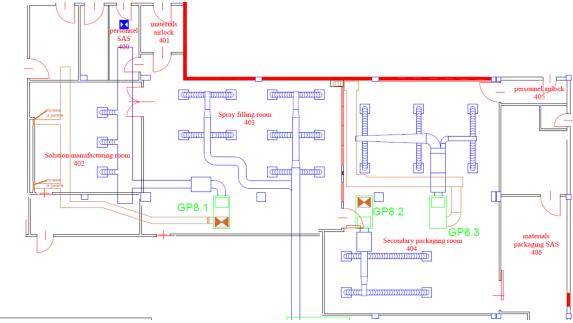


Figura 27: Layout sistema di aereazione

Come si può vedere sono quattro i sistemi di ventilazione che alimentano questi locali, e sono gli stessi già presenti nel precedente reparto destinato ai farmaci iniettabili. Questo fatto ha

alleviato molto il lavoro da svolgere su questi sistemi, evitando una validazione totale ma limitandola al controllo dell'assenza di danni riportati durante lo svolgimento dei lavori, e la qualifica dei nuovi filtri HEPA (High Efficiency Particulate Air filter, Figura 28) installati sui terminali di soffiaggio dell'aria.

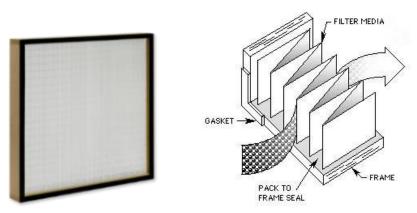


Figura 28: Rappresentazione HEPA filter

Un HEPA filter è un sistema di filtrazione dell'aria ad elevata efficienza formato da più strati di foglietti filtranti di borosilicato che hanno il compito di bloccare le particelle presenti nell'aria, intervallati da fogli di alluminio. L'efficienza di questi filtri raggiunge quasi il 100% ed è per questo motivo che vengono definiti assoluti.

Procedendo con l'analisi delle utilities passerei ad analizzare l'azoto, il cui unico punto d'uso installato si trova nel locale 402 e arriva direttamente al serbatoio di preparazione. È stata necessaria l'installazione in quanto nella procedura di preparazione della soluzione i colleghi spagnoli hanno specificato in seguito a sperimentazioni che il miglior modo per inertizzarla e conservarla è tenerla sotto azoto. Questo significa che appena la soluzione viene versata nel serbatoio si deve cominciare a insufflare azoto per fargli espellere l'aria presente al suo interno, e sarà necessario continuare finché sarà presente soluzione all'interno del serbatoio. L'azoto viene gestito in due modi diversi, uno per lo riempimento e uno per la conservazione, utilizzandolo a pressioni diverse, il tutto gestito da una valvola presente nel locale.

4.5 Documenti e protocolli

In questa parte della tesi vorrei sottolineare tutte le tipologie di documenti e protocolli svolti durante il periodo di implementazione del progetto, essendo però documenti appartenenti alle tipologie già elencate e spiegate nel paragrafo apposta dedicato eviterò di dilungarmi inutilmente.

L'ordine di esecuzione dei documenti è andato di pari passo con l'ordine delle installazioni. La prima cosa eseguita son stati tutti i documenti di URS, definendo così per ogni locale e sistema le specifiche dettate dal cliente da seguire senza possibilità di divergenza. Nello specifico son

stati eseguiti protocolli di URS relativi all'intero reparto, con specifiche funzionali e di layout; ai componenti della linea incluse macchine e serbatoio; alle utilities, cioè i sistemi HVAC, il loop dell'aria, quello del vapore e dell'azoto.

Per ognuno di questi sistemi ha seguito l'esecuzione dei protocolli di IOQ durante l'installazione e una volta terminata, e dopo aver dato esito positivo si sono eseguite le PQ.

Per quanto riguarda i macchinari, prima di eseguire i protocolli di IOQ e PQ, son state eseguite attività e dunque i protocolli di riferimento di FAT per tutte le macchine nuove o revampate, seguiti ovviamente dall'esecuzione dei SAT. Per le macchine invece che già si avevano in azienda è stato sufficiente eseguire IOQ e PQ.

Una volta completamente installato e validato il sistema si è proceduto con l'inizio della produzione e dunque con i protocolli di PVP per valutare la qualità del prodotto e la conformità con le richieste del cliente, eseguendone uno per ogni formato. Quando si sono ottenuti i risultati dal laboratorio microbiologico e si son chiusi i protocolli di PVP, validando e qualificando definitivamente il sistema, si è partiti finalmente con la produzione e la commercializzazione del prodotto.

5 Conclusioni

Giunto al termine del mio percorso di studi e di questa importante ed impegnativa esperienza non posso che ritenermi soddisfatto di ciò che ho fatto. In cinque anni ho lavorato tanto ed ottenuto ancora di più, concludendo il mio percorso al Politecnico di Torino ed ottenendo un Master presso la UIC di Barcellona, il tutto accompagnato da mesi di lavoro che mi hanno permesso di entrare in un settore del tutto nuovo per me e di farmi un'ottima esperienza nel mondo del lavoro e più nello specifico in quello della qualità. Questi anni mi hanno dato tanto e mi sento orgoglioso di quello che ho fatto.

All'interno dell'azienda, e più nello specifico del progetto, mi sono sentito e mi hanno fatto sentire importante, il mio contributo è servito per portare a termine il progetto nei tempi prestabiliti e con i livelli di qualità voluti. Abbiamo fatto un ottimo lavoro e io mi son sentito pienamente partecipe, parte di questo collettivo fantastico. Abbiamo lavorato tanto ma sempre tutti insieme e nella stessa direzione, aspetto non di poco conto che ci ha permesso di svolgere un ottimo lavoro. Purtroppo molte attività son state cancellate o hanno subito cambiamenti a causa della crisi causata dalla pandemia che ci ha scosso negli ultimi anni, ma nonostante ciò i risultati sono arrivati e con loro le soddisfazioni.

L'azienda adesso offre un prodotto in più nel proprio catalogo e ha implementato le sue conoscenze per coprire anche il mondo dei Dispositivi Medici, alzando ulteriormente il proprio livello e il proprio valore, e questo è in parte anche grazie a me.

Sicuramente in questi primi mesi e anni di gestione del nuovo prodotto seguiranno studi sulla produzione e sulle vendite per valutare la bontà del progetto anche dal punto di vista economico, perché fin ora le spese son state molte e le entrate nulle, e non è un aspetto trascurabile. Ci sarà ancora tanto lavoro per ottimizzare la linea, la gestione di materie prime e prodotto finito, ma son cose che si potranno migliorare solo col tempo, vivendo e studiando la quotidianità di un reparto che per ora è nuovo e "sconosciuto".

È stato molto interessante e formativo seguire questo progetto nel suo complesso, dalle prime fasi di studio e progettazione fino alla validazione e all'inizio della produzione, permettendomi così di imparare molto e di aggiungere al mio bagaglio culturale molte conoscenze riguardanti il project management, il mondo del farmaceutico e delle validazioni che son state parte fondamentale per l'installazione e l'implementazione della linea.

Inizialmente non è stato facile entrare in questo mondo del tutto nuovo per me e venir catapultato dopo pochi giorni di training nel vivo delle attività, ma grazie al costante aiuto da parte della mia Tutor aziendale e dei miei colleghi son riuscito a superare queste difficoltà iniziali e a calarmi bene in questa realtà, che mi affascina molto.

Non so cosa mi aspetterà in futuro ma l'idea di continuare a lavorare in questa azienda mi piace molto, mi hanno trattato molto bene e c'è sempre stata grande disponibilità da parte di tutti. Non so se sarà proprio il settore delle validazioni ma credo sia giusto non precludersi nulla e valutare sempre con attenzione ciò che arriva durante il percorso, per fare le scelte migliori e continuare a migliorarsi sempre.

Ringraziamenti

È stato un percorso lungo e faticoso, e non sarei mai riuscito ad arrivare fin qui senza l'aiuto e l'appoggio di alcune persone. Vorrei spendere qualche parola in loro onore per imprimere in maniera indelebile i loro nomi in questo traguardo tanto importante per me. Vorrei ringraziare la mia famiglia, che non solo in questi cinque, bensì in questi ventitré anni di vita mi è sempre stata vicino rendendomi la persona che sono, appoggiandomi quando ne avevo bisogno, sgridandomi quando necessario e insegnandomi tanto. Grazie Mamma per essere perfetta, grazie Papà per tutto ciò che hai reso possibile, insieme siete gli artefici di ciò che sono. Grazie a Umbi e a Franci, i miei fratelli, anche loro responsabili di ciò che sono e che saranno sempre dalla mia parte. Grazie a Gio, la mia fidanzata che in questi ultimi anni mi è stata vicino e mi ha reso felice. Grazie ai miei amici, a Marco, Greg, Bone, Fra e Vaso, che mi hanno accompagnato in questi anni, sopportandomi e supportandomi sempre. Un grazie speciale a Nonno Mario, il miglior ingegnere che io abbia mai conosciuto, esempio che proverò a seguire nella mia vita per poter diventare almeno la metà di lui. Grazie a Nonna Tea che nonostante i problemi e le difficoltà di questi ultimi tempi mi è sempre stata vicino. Grazie ai miei cugini, agli zii e ai nonni che purtroppo non ci sono più, ma che sarebbero molto fieri di me in questo momento. Grazie anche a Lilia, tutor e riferimento in azienda, che nonostante sia entrata da poco nella mia vita, mi ha aiutato molto in questa esperienza ed è stata molto importante in questi ultimi mesi, e a Paolo, General Manager che ha reso possibile il tutto offrendomi la posizione e un contratto ad hoc per la situazione difficile del periodo che viviamo. Questo è un traguardo molto importante per me, e avere la fortuna di poterlo condividere con loro è la gioia più grande che mi porterò per sempre dentro.

Bibliografia

La maggior parte di documenti consultati ed utilizzati per la stesura della tesi sono documenti aziendali non citabili. In aggiunta son state utilizzate altre fonti, tra cui siti web e libri, di seguito citate.

- 1. Arnaudo L. "La cura della concorrenza. L'industria farmaceutica tra diritti e profitti", (2019)
- 2. Astucciatrice P1: http://campackaging.it/wp-content/uploads/2016/04/HV-02-flusso.png
- 3. Astucciatrice Flexa: https://ima.it/personalcare/machine/flexa/
- 4. Bollinatrice Marchesini: https://www.marchesini.com/en/machines-lines/bl-a420-430-525
- Current Good Manufacturing Practice (cGMP) Regulations:
 www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations.
- 6. Eu GMP EudraLex Volume IV ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- 7. Farmacopea: https://www.iss.it/farmacopea-ufficiale-italiana
- 8. Gestione locali critici: https://www.sagicofim.com/pharma/environments/pharmaceutical-process/
- 9. GMPs: https://www.pharm-int.com/concept-to-clinic-to-commercialization
- 10. IMA web site: https://ima.it/pharma/machine/
- 11. Lean Thinking nel Pharma: https://www.bcsoa.it/anche-la-food-and-drug-administration-pensa-lean/
- 12. Macchinari Partena: https://www.partena.it/?page_id=606
- 13. Marchesini web site: https://www.marchesini.com/
- 14. Norma ISO PVP: http://store.uni.com/catalogo/uni-iso-2859-1-2007?josso_back_to=http://store.uni.com/josso-securitycheck.php&josso_cmd=login_optional&josso_partnerapp_host=store.uni.com
- 15. Norma ISO 14644 "Cleanrooms and associated controlled environments. Part 1 -ISO 14644-1:2015 Classification of air cleanliness by particle concentration.

- 16. Norma ISO 14644 "Cleanrooms and associated controlled environments. Part 2 -ISO 14644-2:2015 Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration.
- 17. Norma ISO 14644 "Cleanrooms and associated controlled environments. Part 3 -ISO 14644-3:2019 Test Methods.
- 18. Recipharm: https://recipharm.sharepoint.com/
- 19. Settore farma e CDMO: https://www.miopharmablog.it/2016/03/cdmo-nel-settore-farmaceutico-studio-di-prometeia-e-farmindustria/
- 20. The European regulatory system for medicines. A consistent approach to medicines regulation across the European Union European Medicines Agency/ 716925/ 2016.
- 21. Vernotico S. "GMP Pocket book", traduzione delle GMP Volume 4 (4 Ottobre 2020)