

Be sure. **testo**



Il glossario GxP

2^a edizione

Tutta la terminologia usata nel settore delle buone pratiche GxP e dell'assicurazione della qualità

Nota:

Alcune delle informazioni contenute in questo glossario GxP non sono valide in tutti i paesi. In base alle normative locali, per determinati termini e argomenti trattati possono valere altre definizioni. Le parti interessate non sono evidenziate in modo particolare.

Premessa

Efficacia, identità e purezza sono i requisiti qualitativi che vengono posti ai prodotti provenienti dal settore regolato dalle buone pratiche GMP. Con il termine “**Good Manufacturing Practice**” (in italiano: buone pratiche di fabbricazione) si intendono tutti i requisiti di qualità derivanti da regolamenti e norme nazionali e internazionali. Nel frattempo si sono sviluppate ulteriori forme di GxP che estendono la loro validità anche ad altri settori limitrofi come medical devices e life science.

I complessi requisiti della “GMP compliance” hanno favorito lo sviluppo di

una ricca terminologia e la nascita di numerose abbreviazioni specifiche. Questo glossario GxP spiega la maggior parte dei termini che ruotano intorno a buone pratiche GxP, qualificazione, convalida e assicurazione della qualità.

Una preziosa opera di consultazione che, senza avanzare alcuna pretesa di completezza, può essere utilizzata come utile strumento di lavoro da tutti coloro che operano nel settore delle buone pratiche GMP.

Indice

10 Termini e definizioni

0-9

10 CFR 21 Parte 11

10 CFR 21 210/211

10 483

A

11 Limite di azione

11 Active Pharmaceutical Ingredient (API)

11 ADI (Acceptable Daily Intake)

11 Bussola d'ingresso

11 Annex

12 Annual Product Review (APR)

12 API

12 APR

12 Audit

12 Audit Trail

12 Autorizzazione

B

13 Lotto

13 Documentazione del lotto

13 Batch Record Review

14 Cabina di sicurezza biologica (CSB)

14 Bulkware

C

15 Calibrazione

15 CAPA

15 Prova della capacità

15 CEP (Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia)

15 CFR

15 UFC (unità formante colonia)

16 cGMP

16 Challenge Test

16 Controllo delle modifiche (Change Control)

16 Principio Clean Corridor

16 Convalida del processo di pulizia

17 Cleanroom

17 Classificazione delle cleanroom

18 Principio Cleanroom

18 Compliance

18 Convalida di sistemi assistiti da computer/software (CSV)

18 Computer System Validation

18 Convalida concomitante

19 Conformità

19 Containment (protezione utente)

19 Contaminazione

19 Continued Process Verification

- (CPV)
- 19** Verifica continua dei processi
- 19** Verifica/Convalida continua
- 20** Corrective Action/
Preventive Action (CAPA)
- 20** Misure correttive e preventive
- 20** CPV
- 20** CSV

D

- 21** Revisione dei dati
- 21** Qualificazione del progetto (DQ)
- 22** Scostamento (deviation)
- 22** Gestione degli scostamenti
(Deviation Management)
- 22** Disaster Recovery
- 22** DMS
- 22** Sistema di gestione dei
documenti (DMS)
- 22** DQ

E

- 23** Direttiva CE
- 23** Regolamento CE
- 23** EDMF
- 24** eDMS
- 24** Linee guida EMA
- 24** EMA/EMEA
- 24** EP
- 24** ETA
- 24** Linee direttrici UE-GMP
- 25** European Pharmacopoeia
- 25** Event Tree Analysis

F

- 26** Factory Acceptance Test (FAT)
- 26** Fault Tree Analysis
- 26** FDA
- 27** FDA Guidance for Industry –
Process Validation
- 27** Diagramma a lisca di pesce
- 28** FMEA (Failure Mode and Effects
Analysis)
- 29** FMECA (Failure Mode, Effects
and Criticality Analysis)
- 29** Formulazione
- 29** FTA
- 29** Capitolato d'appalto

G

- 30** GAMP
- 30** GCP
- 30** GDP
- 30** GEP
- 30** GLP
- 30** GMP
- 30** Progettazione dell'impianto conforme a GMP
- 30** GSP
- 30** GxP

H

- 31** Direttore della produzione
- 31** Direttore del controllo di qualità

I

- 32** ICH
- 32** Responsabile dell'informazione
- 33** Controllo in corso di fabbricazione
- 33** Qualificazione dell'installazione (IQ)
- 33** IPC
- 33** IQ
- 33** Diagramma di Ishikawa

- 33** ISO 13485
- 34** ISO 14644
- 35** ISPE

L

- 36** Approccio "life cycle"
- 36** Modello "life cycle"
- 36** Registro

M

- 37** Major change
- 37** Flusso di materiali
- 37** Matrixing
- 37** Convalida di un metodo analitico
- 38** Riferibilità
- 38** Minor change
- 38** Monitoraggio

N

- 39** NOAEL
- 39** NOEL

O

- 39** Taratura
- 39** OOS
- 39** OOT
- 40** Qualificazione operativa (OQ)

- 40 OQ
- 40 Out-of-Specification (OOS)
- 40 Out-of-Trend (OOT)

P

- 41 Parenteralia
- 41 Monitoraggio particellare
- 41 Qualificazione delle prestazioni (PQ)
- 42 Flusso del personale
- 42 Eccipiente farmacologico
- 42 Farmacologia
- 42 PIC/S
- 43 Audit a distanza
- 43 PPQ
- 43 PQ
- 43 PQR
- 43 Imballaggio primario
- 43 Processo
- 44 Capacità del processo
- 44 Controllo della capacità del processo
- 44 Process Performance Qualification (PPQ)

- 44 Convalida del processo (PV)
- 45 Product Quality Review (PQR)
- 45 Specifica del prodotto
- 45 Qualificazione prospettiva
- 45 Convalida prospettiva
- 45 PV (Process Validation)

Q

- 46 QA
- 46 QbD
- 46 QP
- 46 Qualificazione
- 46 Piano generale di qualificazione
- 47 Piano di qualificazione
- 47 Rapporto di qualificazione
- 48 Persona qualificata/ Qualified

- Person (QP)
- 48** Persona qualificata responsabile della farmacovigilanza
- 49** Assicurazione della qualità (AQ/QA)
- 49** Quality by Design (QbD)
- 49** Manuale di assicurazione della qualità
- 50** Quality Risk Management (QRM)
- R**
- 51** RABS
- 51** Riproducibilità
- 51** Riqualificazione
- 51** Capitolato d'oneri
- 52** Campione di riferimento
- 52** Accordo di limitazione della responsabilità (ALR)
- 52** Restricted Access Barrier System (RABS)
- 52** Qualificazione retrospettiva
- 53** Reso
- 53** Riconvalida
- 53** Analisi dei rischi (RA)
- 53** Valutazione dei rischi
- 53** Sistemi di qualificazione basati sui rischi
- 54** Comunicazione dei rischi
- 54** Gestione dei rischi
- 54** Controllo dei rischi
- 54** Verifica dei rischi
- 54** Indice di priorità del rischio (IPR)
- 55** Riduzione dei rischi
- 55** Robustezza
- S**
- 55** Imballaggio secondario
- 55** Contaminazione secondaria
- 55** Autoispezione
- 56** Site Acceptance Test (SAT)
- 56** Site Master File (SMF)
- 56** SOP (Standard Operating Procedure)
- 56** Specifica
- 57** Sterilità
- 57** Sterilizzazione
- 57** Stress test
- 57** Audit del fornitore
- T**
- 57** Piano di collaudo
- 57** Third-Party Audits
- 58** Tracciabilità (traceability)
- 58** Matrice di tracciabilità/Traceability Matrix
- 58** Track & Trace

U

- 59** URS (User Requirement Specification)

V

- 59** Piano generale di convalida (VMP)
- 60** Convalida
- 60** Matrice di convalida
- 60** Piano di convalida
- 60** Rapporto di convalida
- 61** Modello a V

W

- 62** Warning letter
- 62** Soglia di avviso
- 63** WHO
- 63** Procedura operativa standard
- 63** Scenario peggiore

Z

- 64** ZLG

- 66** Regolamenti e linee guida GxP

Termini e definizioni

0-9

CFR 21 Parte 11

CFR: Code of Federal Regulations
– raccolta di norme emanate dall'Esecutivo degli Stati Uniti d'America,

Title 21: Food and Drugs – contiene le norme per il settore degli alimenti e dei medicinali.

Part 11: Electronic Records; Electronic Signatures. Orientamenti della FDA in materia di registrazioni elettroniche e di firme elettroniche

CFR 21 Parte 11: I criteri stabiliti determinano in quali circostanze le registrazioni e le firme elettroniche sono considerate ugualmente attendibili, affidabili ed equivalenti alle registrazioni cartacee e alle firme di proprio pugno.

CFR 21 210/211:

CFR: Code of Federal Regulations – raccolta di norme emanate dall'Esecutivo degli Stati Uniti d'America, Title 21: Food and Drugs – contiene le norme per il settore degli alimenti e dei medicinali.

Part 210: current Good Manufacturing Practice (vedere cGMP, p. 16 in

Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General

Part 211: current Good Manufacturing Practice (vedere cGMP, p. 16 for Finished Pharmaceuticals

CFR 21 210/211: descrive in forma molto dettagliata le direttive GMP per gli USA. La parte 210 si riferisce al processo di produzione e imballaggio di farmaci e alimenti, mentre la parte 211 contiene soprattutto i regolamenti per i prodotti farmaceutici finiti.

483

Con il termine 483 viene indicato il modulo che gli ispettori della FDA usano per segnalare i difetti rilevati durante un'ispezione. Il nome deriva dal modulo n. 483 utilizzato per compilare il rapporto sommario. I moduli 483 vengono sostanzialmente pubblicati, ma senza indicazione delle società o del prodotto interessato.

A seconda dell'importanza dei difetti documentati, sulla base del modulo 483 viene compilata una warning letter. Vedere Warning Letter, p. 61.

A

Limite di azione

Una soglia fissata da leggi, direttive o regolamenti interni al cui superamento occorre procedere direttamente alle azioni correttive, all'analisi degli errori e all'eliminazione delle cause.

Active Pharmaceutical Ingredient (API)

= principio attivo: la parte farmacologicamente attiva dei medicinali.

ADI (Acceptable Daily Intake)

= dose giornaliera accettabile; l'ADI rappresenta la quantità tollerabile di una sostanza che un uomo, in base al suo peso, può assumere giornalmente e per tutta la vita senza effetti avversi riconoscibili secondo lo stato attuale delle conoscenze.

Bussola d'ingresso

Le bussole d'ingresso sono formate da vari locali disposti uno dietro l'altro che permettono il passaggio di persone e materiali da una cleanroom di una classe a una cleanroom di classe superiore o inferiore, senza contaminare nessuna delle due cleanroom.

Annex

Gli "annex" sono i vari allegati alle linee guida UE-GMP. Attualmente gli allegati vanno da Annex 1 ad Annex 19 (eccetto l'Annex 18 che non esiste più). L'Annex 18 è stato pubblicato nel 2005 come parte II delle linee guida UE-GMP.

Annual Product Review (APR)

Un'analisi retrospettiva valida un anno richiesta obbligatoriamente dalla FDA per i medicinali prodotti per gli USA o importati negli USA.

API

Vedere Active Pharmaceutical Ingredient (API), p. 11.

APR

Vedere Annual Product Review (APR), p. 12.

Audit

Controllo e/o visita indipendente volta a ottenere prove relativamente ad un determinato oggetto (ad es. una società, uno stabilimento di produzione) e valutarle con obiettività, al fine di stabilire in quale misura i criteri prefissati siano stati soddisfatti o meno (in questo caso: rispetto dei regolamenti GMP e delle loro disposizioni). L'audit, che può essere svolto da diversi organismi (ad es. rappresentanti dei committenti o rappresentanti di autorità diverse da quelle di sorveglianza com-

petenti, come ad es. la FDA), è concettualmente distinto dall'ispezione, che può essere svolta esclusivamente dalle autorità di vigilanza preposte, ad es. dagli ispettori delle autorità statali.

Audit Trail

= traccia di controllo che serve per garantire la completa tracciabilità di tutte le attività, azioni e stati di sistema, attraverso la registrazione di "tracce" che segnalano quando, chi o cosa ha esercitato un effetto su un determinato processo. Di norma si tratta di registrazioni fatte da sistemi computerizzati e software che vengono richieste sia dal regolamento CFR 21 Parte 11 che dall'Annex 11 (UE GMP).

Autorizzazione

Con il termine generico di autorizzazione si intende l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un farmaco. Condizione indispensabile è sempre la conformità alle buone pratiche GMP del prodotto.

B

Lotto

Un lotto è un quantitativo di materia prima, medicinale o materiale di imballaggio dalle caratteristiche uniformi prodotto in un'unica fase di lavoro o in una serie di fasi di lavoro.

Documentazione del lotto

La documentazione del lotto comprende le istruzioni e i protocolli relativi al processo di fabbricazione e imballaggio così come il protocollo di collaudo. Essa permette di ricostruire senza lacune tutta la storia di un lotto. La documentazione del lotto funge da base per il rilascio del lotto e assume una particolare importanza soprattutto quando in un secondo momento emergono difetti qualitativi che nel momento del rilascio non erano identificabili.

Batch Record Review

Con il termine Batch Record Review si intende un sistema nel quale sono contenute tutte le informazioni necessarie per certificare un lotto. Tra queste informazioni rientrano ad es. i protocolli di fabbricazione e di controllo del lotto così come tutte le registrazioni relative a eventuali scostamenti e rapporti OOS (Vedere Out-of-Specification (OOS), p. 40). Queste informazioni servono alla QP (Qualified Person) come base decisionale per il rilascio di un lotto.

Cabina sicurezza biologica (CSB)

Presente spesso nei laboratori microbiologici o analitici, si tratta di un sistema “room-in-room” per tutelare gli operatori, l’ambiente e il prodotto durante lo svolgimento di processi critici.

Classe I: CSB con apertura di lavoro che evita contaminazioni causate dalle sostanze in sospensione aeroportate grazie a una corrente d’aria rivolta verso l’interno e a un sistema di filtrazione dell’aria di scarico. Classe II: CSB con apertura di lavoro che evita il rischio di contaminazioni crociate/del prodotto grazie all’aria ricircolata filtrata e a un sistema di filtrazione dell’aria di scarico. Classe III: CSB (ad es. isolatore) con campo di lavoro completamente chiuso (barriera fisica). L’accesso al campo di lavoro è possibile ad es. attraverso degli appositi guanti.

Bulkware

= qualsiasi prodotto “sfuso” che ha passato tutti gli stadi di lavorazione eccetto l’imballaggio finale.



CSB classe III: Isolatore (foto: Franz Ziel GmbH)

C

Calibrazione

Calibrare significa confrontare un valore di misura o un interferometro con il valore corretto in condizioni prestabilite, documentare lo scostamento, calcolare l'incertezza di misura e compilare il certificato di calibrazione. Uno dei principali criteri di una calibrazione a regola d'arte è una riferibilità senza lacune al campione di misura nazionale e internazionale.

CAPA

Vedere Corrective Action/ Preventive Action (CAPA), p. 20.

Prova della capacità

La prova della capacità è uno stress test a lungo termine che serve a dimostrare se un sistema (IT) è in grado di funzionare a lungo anche a pieno carico. La prova serve a mettere in evidenza eventuali limiti di capacità. Un sistema di gestione dei documenti dovrebbe ad es. essere in grado di avviare il corretto workflow successivo all'entrata in vigore di un documento, anche se diventano validi contemporaneamente centinaia di documenti.

CEP (Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia)

Il certificato con conferma che un farmaco è stato prodotto in base alle monografie della farmacopea europea.

CFR

= Code of Federal Regulations: raccolta di norme emanate dall'Esecutivo degli Stati Uniti d'America. Esempio: CFR 21 210 e 211.

UFC (unità formante colonia)

Serve per la qualificazione di microrganismi/germi in microbiologia. Ad es. per un test di contatto diretto, il terreno nutritivo viene lasciato su una superficie per un determinato intervallo di tempo (ad es. 10 sec.). Dopo l'incubazione del terreno, il microrganismo si moltiplica e diventa visibile sotto forma di colonia (= UFC).



UFC su piastra di agar

B

C

cGMP

= current Good Manufacturing Practices: poiché le direttive GMP negli USA vengono costantemente rielaborate, lì il termine corretto è cGMP (current = attuali). In Europa invece le direttive vengono aggiornate solo quando necessario, quindi si è rinunciato alla lettera c di “current”. In Europa il termine corretto è quindi solo GMP.

Challenge Test

Con il termine challenge test viene indicato un test di qualificazione o di convalida in condizioni peggiori. Spesso questo metodo viene completato dalla contaminazione intenzionale del prodotto con microrganismi di diversa specie e la successiva valutazione per dimostrare che le misure adottate sono utili per scoprire, eliminare o impedire la contaminazione.

Controllo delle modifiche

Sistema formale per garantire il mantenimento dello stato predefinito, ad es. lo stato di convalida. Si tratta di un’analisi sistematica basata sui rischi per decidere – in caso di una modifica intenzionale o effettiva – quali misure sono necessarie per garantire la conformità GMP e ad

es. le specifiche. Queste misure vengono valutate da rappresentanti qualificati del relativo ramo specialistico.

Principio Clean Corridor

Sistema di protezione sviluppato per evitare le contaminazioni crociate. Qui si prevede una disposizione dei locali in cui il corridoio sul quale si affacciano i vari ambienti di produzione è il locale con la pressione più alta. Ciò favorisce il movimento dell’aria in direzione degli ambienti di produzione, evitando così l’uscita di un prodotto in un altro locale.

Convalida del processo di pulizia

La convalida del processo di pulizia è la dimostrazione documentata che con un processo di pulizia è possibile ottenere uno stato dell’impianto idoneo alla fabbricazione di farmaci. A tal fine vengono verificate l’efficacia e la riproducibilità dell’intero processo di pulizia. I quattro parametri fondamentali che influiscono sul successo di un processo di pulizia vengono illustrati nel cosiddetto cerchio di Sinner: azione chimica, azione meccanica, temperatura e tempo. Un’altra condizione per ottenere una pulizia perfetta è una progettazione dell’impianto conforme GMP.

Cleanroom

La cleanroom (chiamata anche camera bianca o laboratorio pulito) è un locale che, grazie alle sue caratteristiche costruttive, è configurato in modo tale da non superare una determinata contaminazione particellare e microbiologica. In base alle specifiche di purezza che simili locali soddisfano, vengono suddivisi in classi di purezza. Una cleanroom è inoltre dotata di bussole di ingresso e di un sistema di controllo degli accessi.

Classificazione delle cleanroom

Nella norma ISO 14644-1 vengono elencate le varie classi (ISO 1 – 9) in base alla massima concentrazione particellare consentita (in particelle per metro cubo di aria). Classe ISO 1 è quella con la minima concentrazione particellare consentita. Nelle direttive UE-GMP le cleanroom vengono classificate con le lettere da A a D e ulteriormente distinte in stato d’esercizio e stato di riposo.

Limiti di classificazione nell’Annex 1

EC Guidelines to Good Manufacturing Practice, Revision to Annex 1, edizione 2014

Classe clean-room	Massimo numero di particelle consentito per m ³ , uguale o superiore ai valori specificati nella tabella			
	Stato di riposo		Stato di esercizio	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
	ISO 5	ISO 4.8	ISO 5	ISO 4.8
B	3.520	29	352.000	2.900
		ISO 5		ISO 7
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
		ISO 7		ISO 8
D	3.520.000	29.000	Non definito	
		ISO 8		

Principio Cleanroom

Il principio cleanroom è un sistema di protezione che funziona tramite un modello a strati con sovrappressione verso gli ambienti confinanti in cui la purezza dell'aria è inferiore. Il movimento dell'aria avviene quindi in uscita dalla cleanroom ed evita così l'infiltrazione di aria impura nella cleanroom.

Compliance

Conformità delle condizioni con norme e disposizioni. La "GMP compliance" è quindi il rispetto dei regolamenti GMP, cioè delle relative leggi, direttive e linee guida (ad es. linee guida UE-GMP).

Convalida di sistemi assistiti da computer/software (CSV)

Vedere Computer Validation, p. 18.

Computer System Validation

= convalida di sistemi assistiti da computer: secondo le linee guida UE-GMP, un computer è "una combinazione di componenti hardware e relativi software che è stata sviluppata e assemblata per svolgere una determinata funzione o un gruppo di funzioni". Durante la convalida di un sistema assistito da computer, viene verificata l' idoneità di questa combinazione hardware/software per il raggiungimento della funzionalità desiderata e i risultati documentati.

Convalida concomitante

La convalida avviene durante la produzione dei prodotti destinati alla futura commercializzazione. L'inizio della produzione di serie prima del termine del processo di convalida deve essere motivato, documentato e approvato dal personale autorizzato. Il lotto di convalida non può essere commercializzato prima del termine di tutte le verifiche previste dal documento di convalida.

Conformità

Vedere Compliance, p. 18.

Containment (protezione dell'utente)

Isolamento di agenti biologici e di altre sostanze pericolose in un ambiente chiuso. Contenimento primario: evita una dispersione diretta all'interno dell'ambiente di lavoro (ad es. tramite contenitori chiusi). Contenimento secondario: evita la dispersione verso l'esterno e/o altri ambienti di lavoro (ad es. tramite locali con speciali sistemi di ventilazione/busse d'ingresso).

Contaminazione

L'infiltrazione indesiderata di sostanze estranee o le contaminazioni di tipo chimico o microbiologico all'interno o su una materia prima, un prodotto semilavorato o un prodotto finito che si verifica durante la fabbricazione, il campionamento, l'imballaggio, lo stoccaggio o il trasporto.

Continued Process Verification (CPV)

Vedere Verifica continua dei processi, p. 19.

Verifica continua dei processi

Oggi la convalida non viene più considerata un'attività una tantum limitata nel tempo, ma una verifica continua che accompagna il processo lungo tutta la filiera: dalla fase di progettazione al ritiro del prodotto dal mercato. Il nuovo approccio della convalida dei processi segue quindi il modello "life cycle". Di conseguenza, ogni lotto prodotto viene considerato – in senso lato – un lotto di convalida.

Verifica/Convalida continua

Vedere Verifica continua dei processi, p. 19.

Corrective Action/

Preventive Action (CAPA)

Approccio sistematico che include sia misure correttive che misure preventive.

Azione correttiva (Corrective Action): azione atta a eliminare la causa di errore di una situazione indesiderata e a evitare con alta probabilità che questa si ripresenti anche in altri settori in un altro processo.

Azione preventiva (Preventive Action): azione atta a evitare in modo propositivo la causa di un potenziale errore. Spesso ciò avviene ricorrendo all'aiuto delle analisi dei rischi.

Misure correttive e preventive

Vedere Corrective Action/
Preventive Action (CAPA), p. 20.

CPV

Continued Process Verification (Vedere Continuous Validation, p. 18)

CSV

= Convalida di sistemi assistiti da computer/Convalida di computer e software (Vedere Computer Validation, p. 18).

D

Revisione dei dati

Partendo dal presupposto che dal momento della convalida il processo non ha subito modifiche critiche, una revisione dei dati può sostituire una nuova convalida pratica. In questo caso è sufficiente valutare i dati del processo e del prodotto del periodo precedente. Decade così una verifica dello stato di convalida dei lotti.

Qualificazione del progetto (DQ)

= Design Qualification: il protocollo eseguito durante questa qualificazione dimostra e documenta che il design previsto per le attrezzature, gli impianti

e la dotazione è idoneo alla prevista destinazione d'uso. La DQ, che viene fatta prima dell'acquisto delle attrezzature, comprende la documentazione della fase di progettazione, così come la decisione relativa all'acquisto di un impianto. Al suo interno dovrebbero essere definiti e specificati i requisiti dell'impianto progettato.

Gli elementi della DQ sono di norma:

- piano di qualificazione del progetto,
- User Requirement Specification (requisiti dell'utente),
- capitolato d'oneri (= requisiti posti dal committente all'entità della fornitura e delle prestazioni),
- capitolato d'appalto (esposizione dettagliata del mandatario sulla realizzazione dell'impianto e/o svolgimento del progetto) così come
- rapporto di qualificazione del progetto.

La DQ è la documentazione di sincronizzazione tra capitolato d'oneri e capitolato d'appalto così come leggi, regolamenti e norme poste alla base.

C

D

Scostamento (deviation)

In generale, lo scostamento può essere descritto come il risultato o una situazione all'interno di un processo che non corrisponde ai programmi, alle attese o anche a una norma concreta ad esso riferita. Esempi tipici sono gli scostamenti nel campo del controllo di qualità, del monitoraggio e delle specifiche del prodotto.

Gestione degli scostamenti (Deviation Management)

Con il termine deviation management si intende la gestione sistematica e controllata degli scostamenti. In questa gestione rientrano il rilevamento, l'analisi e/o il controllo così come l'eliminazione di qualsiasi scostamento. In questo contesto occorre rilevare e classificare sia le cause dello scostamento che i relativi effetti. Questo processo garantisce un'efficiente eliminazione dei difetti e dei loro effetti, permettendo in futuro di rilevare tempestivamente eventuali situazioni critiche e di prendere le necessarie contromisure.

Disaster Recovery

= ripristino di emergenza dopo un blackout IT, nel quale rientrano sia il ripristino dei dati importanti, sia la riparazione e/o la sostituzione dei componenti hardware distrutti.

DMS

Sistema di gestione dei documenti (DMS) p. 22

Sistema di gestione dei documenti (DMS)

Applicazione software o sistema utilizzato per rilevare, elaborare, conservare, gestire e tenere tracciati documenti elettronici e file quali report, fatture, contratti e e-mail.

DQ

Vedere Qualificazione del progetto (DQ), p. 21.

E

Direttiva CE

= regolamentazione della Comunità europea: gli Stati membri hanno un certo margine di manovra nel recepimento delle direttive nel diritto nazionale (recepimento in legge o decreto).

Regolamento CE

= atto giuridico della Comunità europea: ha validità generale, è vincolante in tutte le sue parti e vale in tutti gli Stati membri: ciò significa che non deve essere recepito nel diritto nazionale, rendendo impossibile apportare eventuali modifiche.

EDMF

= European Drug Master File: il Drug Master File documenta la fabbricazione farmaceutica e l'assicurazione della qualità delle sostanze attive. Questo documento deve essere presentato alle autorità competenti per l'autorizzazione di un medicinale. Nella maggior parte dei casi l'EDMF viene utilizzato quando il produttore della sostanza attiva e il produttore del farmaco finito non sono identici. Il produttore della sostanza attiva può così tutelare la segretezza del suo prodotto, perché la descrizione dettagliata del processo di sintesi e dei singoli step del metodo di produzione viene fatta solo nella Restricted Part del Drug Master File. Quest'ultima parte è accessibile alle autorità competenti, ma non al produttore del farmaco.

D

E

eDMS

Vedere Sistema di gestione dei documenti (DMS), p. 22.

Linee guida EMA

= linee guida rilasciate dall'Agenzia europea per i medicinali (European Medicines Agency) ad es. sui prodotti medicinali per uso umano e per uso animale, sulla tutela della salute e sulle GDP (see GDP, p. 30).

EMA/EMEA

= Agenzia europea per i medicinali (European Medicines Agency).

L'EMA è un organo decentrato dell'Unione Europea con sede a Londra. Dal 1995 è responsabile della valutazione scientifica delle domande finalizzate a ottenere l'autorizzazione europea di immissione in commercio per i medicinali. L'EMA riveste un ruolo centrale nell'approvazione dei prodotti medicinali all'interno dell'UE e degli stati SEE, perché la Commissione europea rilascia l'autorizzazione sulla base delle sue valutazioni.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EP

= European Pharmacopoeia: farmacopea europea pubblicata dall'European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) che contiene gli standard e i metodi ufficiali validi per i medicinali e le sostanze farmaceutiche all'interno dell'UE.

ETA

Vedere Event Tree Analysis, p. 25.

Linee direttrici UE-GMP

= linee direttrici delle buone pratiche di fabbricazione: la prima versione di queste linee direttrici, nelle quali vengono dettagliatamente recepite le direttive europee, è stata pubblicata nel 1989. Nel frattempo è formata da 3 parti e dagli allegati 1-19 (Annex).

Parte I: Requisiti GMP di base per la fabbricazione di prodotti medicinali.

Parte II: Buone pratiche per la fabbricazione di principi attivi.

Parte III: Documenti relativi alle GMP (incl. gestione dei rischi attinenti alla qualità).

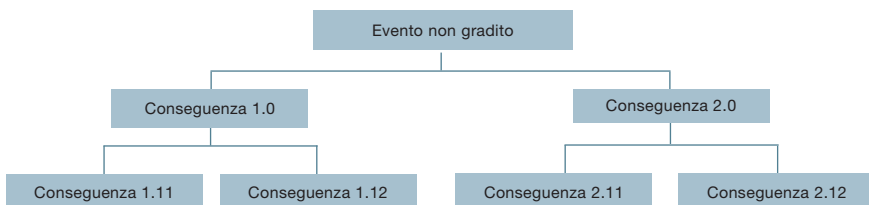
European Pharmacopoeia

Vedere EP, p. 24.

Event Tree Analysis

L'“analisi ad albero degli eventi” è un metodo per determinare le possibili conseguenze che possono essere prodotte da un guasto. Partendo da un guasto iniziale, con l'aiuto di diversi percorsi che rappresentano le possibili reazioni dei singoli componenti del sistema, si sviluppa un diagramma ad albero alla cui estremità si trovano tutte le possibili conseguenze e tutti i possibili effetti.

E



F

Factory Acceptance Test (FAT)

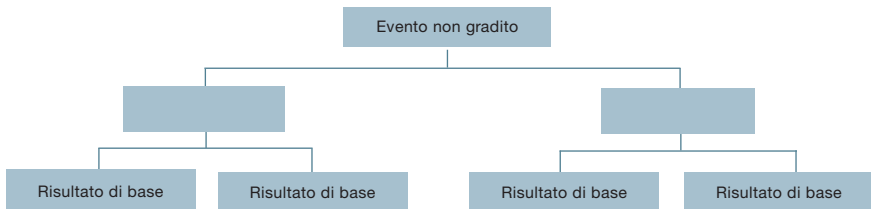
Collaudo/Controllo svolto direttamente presso il fornitore degli strumenti e degli impianti ordinati. Di norma, dopo la consegna e il montaggio, viene svolto il Site Acceptance Test (vedere Site Acceptance Test (SAT), p. 56).

Fault Tree Analysis

Contrariamente a ciò che avviene con l'analisi ad albero degli eventi (vedere Event Tree Analysis, p. 25), nell'analisi dell'albero dei guasti il diagramma ad albero si sviluppa in senso opposto dal guasto alla causa. Per ciascun guasto viene cioè individuata la causa o la combinazione di cause più probabile.

FDA

= U. S. Food and Drug Administration; la FDA è l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici. Per garantire il rispetto degli standard anche dei numerosi farmaci importati negli USA, l'FDA opera a livello internazionale e svolge audit anche presso le società esportatrici al di fuori degli USA.



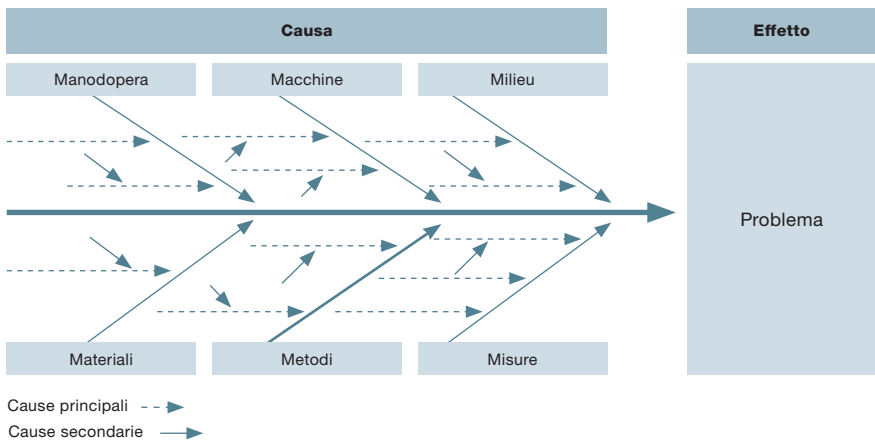
**FDA Guidance for Industry –
Process Validation**

= linee guida rivolte all’industria per la convalida dei processi: contengono raccomandazioni non vincolanti per l’attuazione della convalida dei processi che si basano sull’attuale modo di vedere delle autorità statunitensi dell’FDA. Al loro interno si indica espressamente che è possibile anche orientarsi ad altre linee guida, se ciò garantisce il rispetto di tutti i regolamenti GMP.

Diagramma a lisca di pesce

Il diagramma a lisca di pesce (noto anche col nome di diagramma di Ishikawa) è un metodo grafico di visualizzazione dei guasti/cause e dei risultanti effetti (successione di guasti). Il nome deriva dalla sua somiglianza con una lisca di pesce.

Spesso il diagramma viene chiamato anche con il nome del suo inventore, Kaoru Ishikawa. Grazie al tipo di visualizzazione, che punta verso un obiettivo chiaro, questo diagramma permette di comprendere bene il processo.



F

FMEA (Failure Mode and Effects Analysis)

= analisi dei modi e degli effetti dei guasti o anche analisi delle modalità di guasto o analisi degli effetti: FMEA è un processo di analisi dei rischi che viene impiegato per analizzare singoli guasti così come le loro conseguenze e cause. È molto diffusa soprattutto nelle industrie che pongono severi requisiti alla sicurezza del prodotto e del processo. L'analisi FMEA è attualmente il metodo più frequentemente utilizzato per l'analisi sistematica dei rischi dell'industria farmaceutica ed è in grado di rappresentare anche situa-

zioni molto complesse. A seconda del tipo di FMEA, vengono considerate l'interazione di componenti di un sistema complesso (FMEA di sistema), la costruzione di prodotti o componenti (FMEA di progetto) o le fasi di un processo di fabbricazione o di performance (FMEA di processo). Durante un'analisi FMEA, per ogni singola fase di un processo viene individuato un indice di priorità del rischio (vedere Indice di priorità del rischio (IPR) , p. 54). Se questo causa il superamento di una soglia prestabilita, è necessario prendere misure atte a ridurre il rischio.

FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)

= analisi dei modi, degli effetti e della criticità dei guasti: FMECA è un'estensione della FMEA (vedere FMEA (Failure Mode and Effects Analysis), p. 28), in aggiunta alla quale include il fattore "criticità" usato per valutare la "gravità delle conseguenze di un guasto".

Formulazione

La formulazione di un farmaco include la sua preparazione con i relativi componenti e la forma in cui si presenta (forma farmaceutica). Al termine del processo di formulazione di un prodotto si parla di bulkware (merce sfusa).

FTA

Vedere Fault Tree Analysis, p. 26.

Capitolato d'appalto

Il capitolato d'appalto contiene un'esposizione dettagliata del mandatario sulla realizzazione e lo svolgimento di un progetto (ad es. costruzione di un impianto).

Si tratta di una descrizione dettagliata del fornitore sulle strategie di attuazione del capitolato d'onere che dovrebbe quindi contenere tutte le esigenze obbligatorie specificate al suo interno. Spesso non viene creato un capitolato d'appalto separato, ma sostituito dalla relativa offerta del mandatario, a condizione che essa sia adeguatamente dettagliata.

G

GAMP

= Good Automated Manufacturing Practice; buone pratiche che si riferiscono alla convalida di sistemi automatizzati.

GCP

= Good Clinical Practice; buone pratiche cliniche valide per il settore degli studi clinici: requisiti di qualità per la progettazione e lo svolgimento di studi clinici.

GDP

= Good Distribution Practice; buone pratiche di distribuzione: distribuzione controllata e sicura dei farmaci dal produttore al consumatore.

GEP

= Good Engineering Practice; buone pratiche di engineering: progettazione di buona qualità ed efficiente degli impianti.

GLP

= Good Laboratory Practice; buone pratiche di laboratorio: convalida di prove e processi non clinici.

GMP

= Good Manufacturing Practice; buone pratiche di fabbricazione dei farmaci: tutte le regole nazionali e internazionali per la produzione di farmaci e l'assicurazione della qualità che garantiscono la salute della popolazione e proteggono i consumatori da prodotti di origine incerta.

Progettazione dell'impianto conforme a GMP

Progettazione e costruzione dell'impianto che si orientano ai regolamenti GMP e che si pongono già come obiettivo un'ottimizzazione del futuro esercizio conforme alle buone pratiche GMP, come ad es. componenti della macchina facili da raggiungere e da pulire.

GSP

= Good Storage Practice; buone pratiche di stoccaggio: stoccaggio in condizioni controllate costanti (temperatura, umidità, luce).

GxP

= Good x Practice; termine generico per settori specifici regolati dalle buone pratiche GMP, come ad es.: GAMP, GCP, GEP, GLP, GDP, GSP.

H

Direttore della produzione

Il direttore della produzione è responsabile per l'assicurazione di una produzione conforme alle direttive, per la convalida del processo di produzione e per l'addestramento del personale che opera nel reparto produzione. Il direttore della produzione deve essere in possesso di una sufficiente qualifica tecnica. Un documento che attesti la qualifica e l'affidabilità (certificato di buona condotta) deve essere consegnato alle autorità.

Il direttore della produzione deve sostanzialmente essere indipendente dal direttore del controllo di qualità.

Direttore del controllo di qualità

La sfera di competenza del direttore del controllo di qualità comprende – tra le altre cose – il controllo delle materie prime, dei prodotti semilavorati e di quelli finiti, l'autorizzazione delle specifiche, la convalida dei metodi di prova e l'assicurazione dell'addestramento del personale che opera nel suo reparto. I requisiti posti dalla legge al direttore del controllo di qualità sono la necessaria affidabilità per l'esercizio dei suoi compiti e delle sue attività così come la familiarità con i prodotti e i processi.

G

H



ICH

= International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; la Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano (ICH) ha come obiettivo quello di semplificare i criteri per la registrazione dei farmaci in Europa, negli USA e in Giappone. I suoi membri sono la Commissione europea, l'FDA così come il Ministry of Health Labour and Welfare (MHLW) giapponese.



Responsabile dell'informazione

I requisiti di legge posti ai responsabili dell'informazione sono equiparabili a quelli posti a una persona qualificata (vedere Persona Qualificata (QP), p. 48). Il responsabile dell'informazione è incaricato della pubblicazione di informazioni scientifiche sul farmaco e, in questo contesto, è responsabile per il rispetto del divieto di inganno. Questa figura deve quindi garantire che l'etichettatura, il foglietto illustrativo, le informazioni tecniche e la pubblicità corrispondano ai contenuti dell'autorizzazione e registrazione. Il suo lavoro rientra quindi nella sfera della tutela preventiva del consumatore. Il responsabile dell'informazione può ricoprire contemporaneamente la posizione di persona qualificata e di persona qualificata responsabile della farmacovigilanza.

Controllo in corso di fabbricazione

= controlli che vengono svolti durante la produzione con l'obiettivo di monitorare e, se necessario, correggere il processo in base alle specifiche prestabilite. In senso più ampio, anche il controllo dell'ambiente e dell'attrezzatura può essere considerato parte dei controlli in corso di fabbricazione.

Qualificazione dell'installazione (IQ)

= Installation Qualification; il protocollo eseguito durante questa qualificazione dimostra la corretta attuazione dei requisiti fissati precedentemente all'installazione e alla modifica dell'impianto. L'IQ avviene principalmente sulla base delle specifiche fissate nella DQ (vedere Qualificazione del progetto (DQ), p. 21). I relativi documenti vengono controllati dal punto di vista della loro completezza e correttezza e, se necessario, aggiornati e completati. Inoltre, con i documenti IQ viene prodotta la prova che tutti gli accessori sono stati forniti, montati e installati a regola d'arte e in conformità alla legge. Tra i tipici controlli IQ rientrano – tra gli altri – il controllo del collaudo, il con-

trollo dell'impianto elettrico e dei punti MCR, il controllo di ingressi e uscite (test I/O).

IPC

See In-Process Controls, p. <NI>.

IQ

Vedere Qualificazione dell'installazione (IQ), p. 33.

Diagramma di Ishikawa

Vedere FDA Guidance for Industry – Process Validation, p. 27.

ISO 13485

La norma ISO 13485 regola il sistema di assicurazione della qualità che può essere utilizzato per il design, lo sviluppo, la fabbricazione e l'installazione di dispositivi medici. Essa deriva dalla norma ISO 9001 e la estende ai requisiti specifici per il settore dei dispositivi medici.

ISO 14644

La norma ISO 14644 si occupa di clean-room e controllo delle contaminazioni. Tra i prodotti e i processi che traggono vantaggio da una regolazione della contaminazione aeroportata rientrano quelli dell'industria aerospaziale, microelettronica, farmaceutica, medica, sanitaria e alimentare, così come della tecnologia medica e della sanità. In fase di progettazione e definizione, così come durante l'esercizio e il controllo delle cleanroom e di altri ambienti associati controllati devono essere considerati ulteriori aspetti oltre alla purezza dell'aria. La norma si suddivide quindi in varie parti (edizione 2021):

- **14644-1:** Classificazione pulizia aria mediante concentrazione particellare
- **14644-2:** Monitoraggio per fornire l'evidenza delle prestazioni della camera bianca rispetto alla pulizia dell'aria in termini di concentrazione particellare
- **14644-3:** Metodi di prova
- **14644-4:** Progettazione, costruzione e avviamento
- **14644-5:** Funzionamento
- **14644-6:** Terminologia (ritirata da ISO il 23-04-2014)
- **14644-7:** Dispositivi separatori

(cappe per aria pulita, cassette per guanti, isolatori e mini-ambienti)

- **14644-8:** Classificazione della contaminazione molecolare aerodispersa
- **14644-9:** Valutazione pulizia superfici tramite concentrazione delle particelle
- **14644-10:** Valutazione pulizia superfici tramite contaminazione chimica
- **14644-12:** Specifiche per il monitoraggio della pulizia dell'aria sulla base della concentrazione di nanoparticelle
- **14644-13:** Pulizia delle superfici per ottenere livelli di pulizia definiti in termini di classificazione mediante concentrazione particellare e chimica
- **14644-14:** Valutazione dell'idoneità all'uso di un'attrezzatura mediante la determinazione della concentrazione di particelle nell'aeroportato
- **14644-15:** Valutazione dell'idoneità all'uso di attrezzature e materiali mediante la determinazione della concentrazione chimica nell'aeroportato
- **14644-16:** Efficienza energetica in camere bianche e dispositivi di separazione
- **14644-17:** Applicazioni del tasso di deposito di particelle
- **14644-18:** Valutazione dell'idoneità dei materiali di consumo (in corso di elaborazione)

ISPE

= International Society for Pharmaceutical Engineering; la Società internazionale per l'ingegneria farmaceutica (ISPE) è un'organizzazione non governativa internazionale che conta attualmente 20.000 membri sparsi in oltre 90 paesi del mondo e che si occupa di corsi di formazione e dello scambio di informazioni tra i collaboratori che lavorano nell'industria farmaceutica. I membri della società vengono interpellati durante la creazione dei regolamenti (vedere FDA , p. 26) ed EMA (vedere EMA/EMEA, p. 24) e pubblicano diverse guide ISPE. Queste guide ISPE sono molto dettagliate e rappresentano lo stato dell'arte per l'industria farmaceutica.



L

Approccio “life cycle”

Sistema di assicurazione della qualità incentrato sul fatto che tutte le misure della qualità (gestione dei rischi, qualificazione, convalida, ecc.) devono raffigurare il ciclo di vita completo di un impianto o processo. L'intero sistema deve essere configurato in base al ciclo di vita del processo o prodotto.

Modello “life cycle”

Vedere Approccio "life-cycle", p. 36.

Registro

Il registro serve a documentare costantemente gli stati critici dell'attrezzatura, formata in generale da macchine, impianti e dispositivi e, nello specifico, da impianti di ventilazione, sistemi idrici e ambienti. Nel registro vengono annotate tutte le convalide, tarature, lavori di manutenzione e riparazione, interventi di pulizia e sterilizzazione così come tutte le modifiche, trasformazioni ed eventualmente altri interventi.

M

Major change

Con il termine major change (modifica importante) vengono indicate deviazioni che impattano sull'esecuzione delle attività produttive e che quindi richiedono controlli/verifiche o riconvalide/riqualificazioni. Ad esempio modifiche nella fabbricazione/produzione, un trasferimento nel senso di un cambio di località o variazioni della composizione o dei parametri del processo.

Nel caso di modifiche importanti è necessario effettuare una riconvalida.

Flusso di materiali

Il flusso di materiali è la successione ben definita di tutte le singole fasi di produzione e stoccaggio dalle materie prime al prodotto finito.

Il flusso materiali serve a garantire che non vengano escluse per sbaglio eventuali fasi di produzione o di controllo determinanti per il processo di fabbricazione. Inoltre permette di evitare scambi e garantire la compatibilità con altri processi di produzione.

Matrixing

Il cosiddetto matrixing è un metodo di convalida del processo di pulizia che ha come obiettivo quello di ridurre complessivamente l'entità della convalida. Questo metodo si basa sullo svolgimento riferito all'equipaggiamento.

Convalida di un metodo analitico

Conferma attraverso esame e l'apporto di evidenza oggettiva che i requisiti particolari per l'utilizzazione prevista vengono soddisfatti. Testo e metodi sono armonizzati nella ICH Q2 per UE, Giappone e USA.

L

M

Riferibilità

La riferibilità è la proprietà di una misura di essere rapportata con valori noti a campioni appropriati, attraverso una catena ininterrotta di confronti. Questa è una proprietà fondamentale che deriva dal concetto stesso di misura e di unità di misura. Senza questa, è teoricamente impossibile assegnare ad un valore misurato un'unità di misura riconosciuta, in quanto non vi sarebbe un collegamento certo ai campioni che la rappresentano.

Minor change

Con il termine minor change (modifica minore) si intende una deviazione soggetta a controllo che esercita effetti su un'unità soggetta a controllo. Ad esempio la sostituzione di un dispositivo, di un detergente o anche della lavanderia incaricata della pulizia dell'abbigliamento di lavoro.

Nel caso di una modifica minore non occorre alcuna riconvalida.

Monitoraggio

Controllo del rispetto dei parametri specificati, ad es. nelle cleanroom il controllo della pulizia dell'aria o del clima interno.

N

NOAEL

= No Observed Adverse Effect Level: massima dose di una sostanza senza effetto avverso osservabile.

NOEL

= No Observed Effect Level: massima dose di una sostanza senza effetto osservabile/critico.

O

Taratura

La taratura è un'operazione ufficiale che permette di definire le caratteristiche metrologiche di uno strumento. La taratura viene effettuata esclusivamente dagli Uffici Provinciali Metrici. Tarabili sono solo gli strumenti e interferometri che dispongono di un'approvazione del modello. Contrariamente alla calibrazione, durante la taratura non viene rilevato uno scostamento del tarando da un campione di riferimento. Sono soggetti all'obbligo di taratura principalmente gli strumenti impiegati per la tutela del consumatore e la certezza del diritto (ad es. contatori dell'acqua, bilance dei negozi, radar per il traffico).

OOS

Vedere Out-of-Specification (OOS), p. 40.

OOT

Vedere Out-of-Trend (OOT), p. 40.

Qualificazione operativa (OQ)

= Operational Qualification: il protocollo eseguito durante questa qualificazione dimostra e documenta che le attrezzature, gli impianti e la dotazione, così come sono state installate o modificate, operano all'interno dei parametri funzionali al proprio processo. La OQ documenta che tutti gli impianti, inclusi tutti i relativi accessori, funzionano in base alle specifiche. Inoltre devono risultare in grado di provvedere al controllo dei parametri d'esercizio.

OQ

Vedere Qualificazione operativa (OQ), p. 40.

Out-of-Specification (OOS)

Un risultato che non rientra nella specifica.

Out-of-Trend (OOT)

Un risultato che rientra ancora nella specifica, ma che presenta una certa anomalia perché non risponde alla tendenza a lungo termine.

P

Parenteralia

Con il termine parenterale viene indicata qualsiasi via di somministrazione diversa da quella gastrointestinale. La farmacopea europea definisce quindi il termine parenteralia come “preparazioni sterili destinate all’iniezione, infusione o impianto nel corpo umano o animale”. Con queste preparazioni viene bypassato l’assorbimento enterale e quindi il sistema immunitario aspecifico (saliva, tratto gastrointestinale). Di conseguenza, eventuali contaminazioni delle preparazioni parenterali sono legate a gravi rischi per la salute.

Monitoraggio particellare

Il monitoraggio particellare serve per controllare la presenza di particelle nell’aria. Un inquinamento particellare troppo alto può causare una contaminazione eccessiva di particelle o di organismi biologici nel prodotto interessato.

Qualificazione delle prestazioni (PQ)

= Performance Qualification; il protocollo eseguito durante questa qualificazione dimostra la costante conformità alle specifiche di un impianto in funzione. In questo caso viene verificata l’interazione e/o la combinazione di tutti i componenti dell’impianto e collaudati i limiti prestazionali. Di conseguenza, una distinzione tra qualificazione delle prestazioni e convalida del processo non sempre è chiara. La qualificazione delle prestazioni può essere limitata dal fatto che deve essere prodotta una dimostrazione riferita al prodotto sull’efficacia e sulla riproducibilità del dispositivo/impianto.

O

P

Flusso del personale

Un flusso del personale realizzato ad hoc e perfettamente sintonizzato è una condizione indispensabile per garantire una produzione conforme alle buone pratiche GMP.

Parte integrante dell'attuazione del concept di igiene, serve non solo a impedire contaminazioni crociate, ma anche a proteggere il prodotto e gli operatori. Il termine flusso del personale comprende tutti i requisiti atti a garantire l'accesso alle aree farmaceutiche solo tramite apposite bussole d'ingresso e cambi d'abito, a impiegare esclusivamente personale qualificato e a stabilire sempre quante persone sono necessarie per l'esercizio, il monitoraggio e la manutenzione degli impianti.

Eccipiente farmacologico

In farmacologia, gli eccipienti sono le sostanze inattive utilizzate come veicolo del medicinale o per dare volume e forma a un preparato farmaceutico.

Farmacologia

La farmacologia è la branca della biologia che si dedica allo studio di come le sostanze chimiche interagiscono con gli organismi viventi.

PIC/S

= Convenzione per il riconoscimento reciproco delle ispezioni concernenti la fabbricazione dei prodotti farmaceutici (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme); unione formata da diversi stati membri di tutto il mondo con l'obiettivo di perfezionare le buone pratiche GMP e armonizzare i risultati regolamenti. Tra gli altri obiettivi c'è anche quello di evitare ispezioni ripetute migliorando il riconoscimento reciproco delle ispezioni e semplificando la circolazione di medicinali tramite l'abbattimento delle barriere commerciali. La PIC/S pubblica guide PIC/S e raccomandazioni PIC/S.



Audit a distanza

Un audit a distanza avviene senza bisogno di visitare fisicamente l'azienda da auditare. Al posto della visita, l'auditor invia un questionario dettagliato al fornitore che lo compila autonomamente con le necessarie informazioni e tutti i principali riferimenti. Una verifica di queste informazioni può avvenire in un secondo tempo durante una visita fisica sul posto.

PPQ

Vedere Process Performance Qualification (PPQ), p. 44.

PQ

Vedere Qualificazione delle prestazioni (PQ), p. 41.

PQR

Vedere Product Quality Review (PQR), p. 45.

Imballaggio primario

Si definisce imballaggio primario il rivestimento che avvolge direttamente il prodotto, cioè che entra direttamente in contatto con quest'ultimo. Gli imballaggi primari sono spesso realizzati in alluminio, vetro o materiale sintetico, perché questi materiali sono inerti e non causano praticamente nessuna abrasione.



Imballaggi primari di medicinali

Processo

Ciascuna fase organizzativa prestabilita di una catena di operazioni che si riferisce all'approvvigionamento, alla manipolazione, alla fabbricazione e alla vendita di medicinali. I processi sono definiti in modo chiaro e univoco dal punto di vista delle responsabilità.

Capacità del processo

Capacità del processo significa che un processo è dominabile, stabile e conforme alle specifiche. Questa capacità è data quando i parametri critici sono soggetti a una diffusione prettamente causale (distribuzione normale) e i relativi valori rientrano nelle soglie d'intervento / di tolleranza superiori e inferiori.

Controllo della capacità del processo

Procedimento statistico per confrontare le informazioni del processo con le tolleranze consentite al fine di poter fare affermazioni sulla capacità del processo.

Process Performance Qualification (PPQ)

= qualificazione delle prestazioni di un processo; la PPQ è parte del nuovo approccio "life cycle" che sostituisce o include DQ (p. 22), IQ (p. 33), OQ (p. 40) e PQ (p. 43) del precedente approccio di convalida. Nella PPQ deve essere dimostrata la stabilità del processo (vedere Approccio "life cycle", p. 36).

Convalida del processo (PV)

La convalida del processo è la dimostrazione documentata che all'interno di determinati parametri il processo produce in modo efficace e riproducibile un farmaco che risponde alle specifiche e agli attributi di qualità prestabiliti. In questo caso occorre dimostrare che anche le fasi più critiche e difficilmente controllabili del processo seguono un andamento prestabilito e che nel suo complesso il processo è completamente riproducibile, presenta una qualità costante ed è conforme alle specifiche. L'entità della PV viene stabilita dal management addetto al controllo dei rischi.

Product Quality Review (PQR)

= revisione periodica della qualità; controlli periodici della qualità dei medicinali svolti con l'obiettivo di confermare la consistenza del processo corrente e l'adeguatezza delle attuali specifiche sia per le materie prime che per il prodotto finito, al fine di evidenziare le tendenze e identificare eventuali miglioramenti del prodotto e del processo. La PQR dovrebbe essere svolta una volta all'anno tenendo conto dei risultati dei controlli precedenti.

Specifica del prodotto

La specifica di un prodotto dovrebbe contenere tutte le informazioni necessarie per elaborare precise istruzioni scritte relative alle operazioni di lavorazione, imballaggio, controllo di qualità, rilascio del lotto e spedizione di un prodotto.

Qualificazione prospettiva

Qualificazione di un nuovo impianto prima dell'inizio della produzione.

Convalida prospettiva

Convalida prima di iniziare la produzione/vendita di un farmaco.

PV (Process Validation)

Vedere Convalida prospettiva, p. 45.

Q

QA

Vedere Assicurazione della qualità (QA), p. 49.

QbD

Vedere Quality by Design (QbD), p. 49.

QP

Vedere Persona qualificata (QP), p. 48.

Qualificazione

La qualificazione è la dimostrazione documentata che un dispositivo/impianto è idoneo allo scopo previsto, a svolgere le funzioni e/o a produrre i prodotti specificati e che questi rispondono costantemente ai regolamenti e alle norme in vigore (= sono cioè conformi alle buone pratiche GMP, see GMP, p. <NI>).

Piano generale di qualificazione

Il piano generale di qualificazione è un documento di livello superiore che illustra le strategie di qualificazione e la struttura organizzativa generale. Al suo interno vengono definiti i singoli oggetti della qualificazione e descritte le necessarie fasi con tipo ed entità delle attività di qualificazione. Esso funge quindi da panoramica sui dispositivi e gli impianti in riferimento alla pianificazione temporale e stabilisce le relative responsabilità sull'evasione delle strategie di qualificazione.

Piano di qualificazione

I contenuti del piano di qualificazione sono l'obiettivo, l'oggetto e l'entità della qualificazione, la nomina delle persone e delle responsabilità nel team preposto alla qualificazione e la descrizione della strategia di qualificazione. I principali componenti sono la denominazione dettagliata delle singole prove, la descrizione del loro svolgimento così come i relativi criteri di accettazione (chiamati anche piani di collaudo, possono eventualmente essere strutturati sotto forma di piano di qualificazione).

Nel piano dovrebbero inoltre essere descritti l'oggetto della qualificazione ed eventualmente il processo, citati i parametri critici dell'impianto e contenuta la lista dei documenti. Successivamente il documento deve essere approvato.

Rapporto di qualificazione

Il rapporto o report di qualificazione rappresenta sempre la conclusione di una qualificazione. Al suo interno vengono riassunti tutti i risultati. Qualsiasi modifica dei piani di collaudo o eventuali scostamenti devono essere correttamente documentati. Occorre inoltre tenere presente che a questo punto devono essere eliminati tutti gli scostamenti e che possono essere accettati – se opportunamente motivati – solo quelli non critici. Inoltre il report deve contenere i programmi di manutenzione, i dati di ricalibrazione, i manuali di istruzioni, le SOP e lo stato di qualificazione dell'impianto. Il report di qualificazione è una delle condizioni per l'autorizzazione all'uso dell'impianto e/o per la convalida.

Persona qualificata/ Qualified Person (QP)

La persona qualificata deve disporre delle necessarie conoscenze specifiche del settore (farmacista qualificato o laureato in medicina/ scienza naturali con qualifica supplementare). Altre condizioni sono un'adeguata affidabilità per lo svolgimento dei compiti e delle attività così come una sufficiente familiarità con i prodotti e i processi. La persona qualificata è responsabile del rispetto delle norme farmaceutiche vigenti in materia di fabbricazione, controllo e autorizzazione prima della messa in commercio di un farmaco. La sua sfera di competenza comprende quindi:

- il rilascio del lotto per la messa in commercio
- la conservazione dei campioni di riferimento
- il controllo se l'azienda gestisce un sistema di assicurazione della qualità
- la responsabilità per una documentazione priva di lacune che dimostri il rispetto di tutte le norme vigenti.

Persona qualificata responsabile della farmacovigilanza

La sfera di competenza della persona qualificata responsabile della farmacovigilanza comprende:

- la raccolta di informazioni sui rischi legati ai medicinali, la loro analisi e il coordinamento delle necessarie misure
- il monitoraggio di studi clinici in riferimento ai rischi legati ai medicinali
- la segnalazione di gravi effetti collaterali, interazioni o abusi
- la trasmissione alle autorità di vigilanza di informazioni relative a limitazioni insolite delle vendite (interruzione delle consegne, resi).

La persona qualificata responsabile della farmacovigilanza deve disporre delle necessarie conoscenze specifiche del settore (diploma di scuola superiore e almeno due anni di esperienza professionale). Sostanzialmente questa persona dovrebbe essere indipendente dalle unità di vendita e distribuzione. Una contemporanea attività in veste di persona qualificata è invece possibile.

Assicurazione della qualità (AQ/ QA)

L'assicurazione della qualità è un termine di carattere generale che abbraccia tutti i settori che gestiscono singolarmente o congiuntamente la qualità di un prodotto. Essa rappresenta la totalità delle misure che devono essere prese per garantire che i farmaci presentino la qualità necessaria per l'uso previsto.

Quality by Design (QbD)

Quality by Design è un approccio globale basato sui rischi che si usa in fase di progetto e fabbricazione di medicinali con l'obiettivo di progettare un processo con il quale identificare le fasi critiche rilevanti per la qualità, misurare i loro effetti e fissarli all'interno di un "Design Space" (= finestra di progetto) predefinita.

Manuale di assicurazione della qualità

Il manuale di assicurazione della qualità è un documento vincolante di livello superiore che rispecchia la politica e le linee guida in materia di qualità di una società. Nella sua veste di elemento essenziale per l'attuazione a lungo termine del sistema di assicurazione della qualità, comprende la descrizione dell'organizzazione strutturale e funzionale e rimanda alle istruzioni, norme e disposizioni in vigore.

Quality Risk Management (QRM)

La gestione dei rischi (per la qualità) è il processo sistematico volto a valutare, controllare, comunicare e verificare i rischi per la qualità dei medicinali lungo tutto il ciclo di vita del prodotto. La valutazione dei rischi per la qualità dovrebbe fondarsi, secondo ICH Q9, su conoscenze scientifiche e sempre essere considerata dal punto di vista della tutela del paziente. A tal fine sono necessarie vaste conoscenze dei processi così come condizioni quadro chiaramente definite.

Componenti del Quality Risk Management sono la valutazione, il controllo, la verifica così come la comunicazione dei rischi

(vedere Valutazione dei rischi, p. 53, Controllo dei rischi p. 54, Sistemi di qualificazione basati sui rischi p. 53, Gestione dei rischi p. 54).

R

RABS

Vedere See Restricted Access Barrier System (RABS), p. <NI>.

Riproducibilità

Con il termine riproducibilità si intende una qualità costante del prodotto e processi di fabbricazione costanti. Un processo è conforme alle buone pratiche GMP solo quando il suo risultato è riproducibile. Solo così è possibile garantire ad es. che i risultati ottenuti dall'analisi del campione di un lotto sono trasferibili anche a tutti i singoli prodotti di questo lotto.

Riqualificazione

Qualificazione che viene svolta dopo eventuali modifiche oppure controllo ciclico ricorrente di parametri critici per garantire che l'impianto / dispositivo continua a trovarsi in una condizione qualificata.

Capitolato d'oneri

Nel quadro della qualificazione, il capitolato d'oneri documenta i requisiti posti dal committente all'entità della fornitura e delle prestazioni. Questi requisiti tecnici e/o regolamentari vengono stabiliti dalle relative divisioni specializzate (Engineering e QS/ QA) in collaborazione con il gestore. Tra i contenuti di un capitolato d'oneri rientrano ad es.:

- Scopo del dispositivo/impianto
- Dati di riferimento tecnici, come ad es. il dimensionamento
- Dettagli relativi alla costruzione (materiali, superfici a contatto con il prodotto)
- Proprietà del comando
- Garanzia/Assistenza fornita dal fornitore
- Requisiti dei materiali e delle superfici
- Informazioni sul servizio clienti (reperibilità, tempi di risposta, ecc.)
- Requisiti della GMP Compliance

Campione di riferimento

Il campione di riferimento è un campione ad es. di un'unità completamente imballata proveniente da un lotto di prodotti finiti che viene conservata per scopi di identificazione.

Accordo di limitazione della responsabilità (ALR)

Regola in modo completo e chiaro le interfacce, i compiti e le responsabilità tra le varie parti coinvolte nella fabbricazione, manipolazione e distribuzione di un farmaco. Esso è la base di una collaborazione tutelata legalmente che garantisce, tra le altre cose, il rispetto di tutti i requisiti necessari a garantire la qualità di un farmaco.

Restricted Access Barrier System (RABS)

RABS è un sistema di confinamento spesso impiegato in caso di produzione asettica o per proteggere gli operatori in presenza di sostanze altamente attive. Tramite un sistema misto di purezza dell'aria tradizionale e isolamen-

to si garantisce un intervento attivo solo tramite guanti, mentre il processo stesso rimane separato dall'operatore.



RABS (foto: Franz Ziel GmbH)

Qualificazione retrospettiva

Con qualificazione retrospettiva si intende una qualificazione di sistemi già introdotti e/o svolta sulla base di dati storici. Una qualificazione retrospettiva può avvenire solo se è disponibile una sufficiente quantità di dati per una valutazione successiva e un controllo dei parametri critici. Una qualificazione retrospettiva non viene più accettata dal punto di vista delle buone pratiche GMP.

Reso

Restituzione di un farmaco al produttore o distributore, indipendentemente dal fatto che presenti o meno un difetto di qualità.

Riconvalida

Controllo ciclico ricorrente e/o ripetizione di una convalida al fine di garantire che le modifiche del processo o dell'attrezzatura, svolte sulla base di determinate procedure di controllo delle modifiche, non pregiudichino le proprietà né la qualità del prodotto.

Analisi dei rischi (RA)

L'analisi dei rischi, che fa parte della valutazione dei rischi, è una valutazione e/o ponderazione dei rischi e/o dei possibili errori rilevati nel corso della valutazione dei rischi. Nei settori regolati dalle buone pratiche GMP, l'analisi dei rischi viene spesso svolta con il metodo FMEA (vedere FMEA (Failure Mode and Effects Analysis), p. 28).

Valutazione dei rischi

L'obiettivo della valutazione dei rischi

è quello di rilevare i pericoli e di valutare i rischi che derivano da questi pericoli. A tal fine occorre prima formulare chiaramente, nel quadro di una valutazione dei rischi, il problema e la questione del rischio. Prima di tutto vengono identificati tutti i possibili pericoli (identificazione dei rischi), sulla base dei quali effettuare l'analisi dei rischi (quanto è alta la probabilità che l'errore si verifichi e venga rilevato?). Successivamente viene fatta una valutazione dei rischi (quali sono le conseguenze?, qual è la loro entità?).

Sistemi di qualificazione basati sui rischi

Obiettivo del sistema di qualificazione basato sui rischi è quello di garantire la conformità GMP lungo l'intero ciclo di vita di un impianto/dispositivo. A tal fine l'analisi dei rischi, cioè la determinazione dei parametri che influiscono negativamente sulla qualità del prodotto, viene usata come base per le misure di qualificazione e per stabilire la loro entità. La spesa e la documentazione della qualificazione vengono adattate alla gravità e all'importanza dei rischi.

Comunicazione dei rischi

Le conoscenze acquisite nel corso del processo di valutazione e analisi dei rischi dovrebbero essere comunicate durante tutto il processo di Quality Risk Management. Occorre però comunicare a tutti i responsabili delle decisioni e agli attori coinvolti le conclusioni della valutazione, perché il fatto di individuare un pericolo contribuisce all'assicurazione della qualità solo se anche tutte le persone coinvolte vengono informate sul pericolo e sono in grado di impedirlo in modo mirato.

Gestione dei rischi

L'obiettivo della gestione dei rischi è quello di ridurre i rischi a un livello accettabile. Occorre stabilire le misure necessarie per ridurre un rischio (riduzione del rischio) o classificare un rischio accettabile come non critico (accettabilità del rischio).

Controllo dei rischi

Vedere Quality Risk Management (QRM), p. 50.

Verifica dei rischi

Dal momento che le valutazioni dei rischi fatte nel quadro del Quality Risk Management rappresentano solo la situazione in quel determinato momento, devono essere verificate a intervalli regolari. Ciò permette non solo di garantire l'attualità e l'attitudine della valutazione dei rischi lungo tutto il ciclo di vita, ma anche di considerare eventuali modifiche o nuove fonti di errore e di implementarle nel sistema di gestione dei rischi.

Indice di priorità del rischio (IPR)

La formula per determinare l'indice di priorità del rischio (IPR) è la seguente: $IPR = P \times I \text{ (o } G) \times R$. Legenda dei singoli fattori: P = probabilità di accadimento I/O = Importanza/gravità dell'effetto R = rilevanza (possibilità di rilevamento da parte dei controlli)

Riduzione dei rischi

La riduzione dei rischi, che è parte integrante della gestione dei rischi, comprende tutte le misure necessarie per ridurre la loro entità o la probabilità di accadimento così come per migliorare e/o aumentare la loro rilevabilità. La valutazione dei rischi dovrebbe essere controllata nuovamente dopo l'attuazione delle relative misure per analizzare possibili modifiche.

Robustezza

La robustezza descrive la capacità di un sistema/processo di non reagire a variazioni esterne.

S

Imballaggio secondario

L'imballaggio secondario avvolge l'imballaggio primario e, a differenza di quest'ultimo, non ha alcun contatto diretto con il prodotto.

Contaminazione secondaria

Con il termine contaminazione secondaria si intende una contaminazione del prodotto avvenuta dopo la sua fabbricazione, causata cioè da un campionamento, un imballaggio o una conservazione inappropriati.

Autoispezione

L'autoispezione è un'osservazione e un'analisi critica dei propri processi. Un ruolo elementare nel suo svolgimento è affidato al direttore della produzione e al direttore del controllo di qualità. Questo audit interno di qualità è un controllo obbligatorio prescritto nelle linee guida UE-GMP.

R

S

Site Acceptance Test (SAT)

Con la sigla SAT si indica il collaudo di un dispositivo/impianto dopo la sua consegna durante il quale vengono controllati tutti i requisiti specificati nel capitolato d'oneri e nel capitolato d'appalto.

Il Site Acceptance Test serve per stabilire lo stato effettivo ("as built"). Eventuali modifiche successive devono quindi essere considerate nella documentazione tecnica del costruttore.

Site Master File (SMF)

= descrizione della società; con il termine di Site Master File (SMF) si intende un documento emesso dal produttore farmaceutico e destinato alle autorità esterne e ai clienti. Contiene al suo interno informazioni generali su società, sistema di assicurazione della qualità, prodotti, autoispezione e principali impianti.

I requisiti del SMF vengono illustrati nella parte III della guida GMP.

SOP (Standard Operating Procedure)

= procedura operativa standard; le SOP sono documenti che forniscono informazioni e istruzioni di tipo organizzativo, amministrativo e tecnico sullo svolgimento di operazioni di lavoro ricorrenti. Destinate in prima linea agli operatori di una società, servono a far sì che le operazioni importanti ai fini della qualità vengano svolte sempre correttamente al primo tentativo da tutto il personale.

Specifica

La totalità delle prove (incluse le loro istruzioni) che vengono stabilite per un determinato prodotto e che sostanzialmente si riferiscono al più alto livello di sviluppo in campo tecnico o scientifico (ad es. monografia della farmacopea, direttiva sui test dei farmaci). La specifica include la determinazione dei criteri di accettazione così come le prescrizioni specifiche sullo stoccaggio.

Sterilità

Per sterilità si intende la totale assenza di microrganismi viventi, incluse le loro fasi di riposo (come ad es. spore).

Sterilizzazione

Durante la sterilizzazione vengono uccisi tutti i microrganismi in fase riproduttiva e latente e/o inattivati tutti i virus. Nei settori regolati da GMP la sterilizzazione avviene con l'aiuto di procedimenti termici (effetto del calore) o chimici (ad es. con ossido di etilene). Spesso viene utilizzata anche la sterilizzazione tramite radiazioni a elevata energia (ad es. raggi gamma).

Stress test

Uno stress test serve a controllare la resistenza di un prodotto e/o processo a condizioni estreme (alte temperature, umidità, ecc.). Tra questi rientrano, nel caso dei medicinali, ad es. la prova di stabilità alla luce.

Audit del fornitore

Audit di una società/organizzazione (fornitore) svolto da parte di un cliente. Vedere Audit, p. 12.

T

Piano di collaudo

Il piano di collaudo è un documento che descrive in modo prospettivo gli obiettivi, il design, i metodi, le considerazioni statistiche così come l'organizzazione di un collaudo.

Third-Party Audits

Audit svolti da terze parti che non sono direttamente coinvolte nella fabbricazione di un prodotto (né produttore, né subfornitore). Secondo i regolamenti GMP, un produttore di medicinali è ad es. tenuto ad auditare i fornitori dei suoi principi attivi, al fine di garantire che questi siano stati prodotti secondo quanto previsto dalle buone pratiche di fabbricazione.

Il produttore di medicinali può affidare questi audit vincolanti anche a terze parti estranee qualificate.

S

T

Tracciabilità (traceability)

La tracciabilità è l'insieme dei mezzi che permette di verificare la storia, i movimenti e il percorso effettuato da prodotti, oggetti, lotti e misure.

Matrice di tracciabilità/ Traceability Matrix

La matrice di tracciabilità è un documento che si usa per illustrare le relazioni tra esigenze dell'utente, requisiti tecnici, specifiche e casi di test. Essa fornisce la dimostrazione della completa attuazione della trasformazione delle esigenze tecniche, attraverso i requisiti tecnici, in specifiche tecniche per le quali è responsabile il capo progetto. Questa matrice può inoltre essere utilizzata per correlare il capitolato d'onori e i requisiti dell'analisi dei rischi ai controlli di qualificazione.

Track & Trace

Con Track & Trace si intende l'etichettatura individuale di un qualsiasi prodotto e la sua abilità di lasciare una traccia ad ogni suo passaggio durante il trasporto dalla fabbricazione al consumatore finale. Nell'industria farmaceutica questo processo può essere utilizzato per combattere la falsificazione dei prodotti, dal momento che all'atto della vendita di un qualsiasi medicinale è possibile ricostruire l'origine del prodotto e controllare se si tratta di un originale o di una copia.

U

URS (User Requirement Specification)

= specifica dei requisiti dell'utente; nell'URS vengono descritti – dal punto di vista del gestore – i requisiti posti al dispositivo / impianto in riferimento al prodotto da fabbricare. Insieme ai requisiti GMP tecnici e regolamentari posti all'impianto, la URS rappresenta il capitolato d'onori.

V

Piano generale di convalida (VMP)

Il piano generale di convalida (VMP) fissa le strategie e la filosofia di convalida di una società e riassume i concetti, i propositi, le responsabilità e le procedure in riferimento alla convalida. Secondo le linee direttrici UE-GMP, Annex 15, devono essere "programmate tutte le attività di convalida. Gli elementi principali di un programma di validazione dovrebbero essere stabiliti e documentati in un piano generale di convalida (VMP) o documento analogo". Il piano generale di qualificazione può essere un componente del VMP.

T

U

V

Convalida

Fornitura di una prova documentata che dimostra con elevata sicurezza che, attraverso un processo specifico o una procedura di lavoro standard, viene fabbricato un prodotto che risponde alle specifiche e alle caratteristiche di qualità prestabilite. Con la convalida è quindi possibile fornire la prova che con le procedure, i processi, gli impianti, i dispositivi, i materiali e i sistemi è possibile ottenere i risultati previsti in conformità ai principi delle buone pratiche di fabbricazione.

La convalida garantisce e documenta quindi le principali caratteristiche di un processo: riproducibilità e robustezza.

Matrice di convalida

La matrice di convalida serve per illustrare le correlazioni tra i singoli componenti della convalida (prodotti, processi, sistema) e le azioni ad essi abbinate (compiti di convalida/qualificazione). In presenza di convalide molto complesse, per facilitare la visione d'insieme occorre inoltre stabilire le relative responsabilità e priorità.

Piano di convalida

Il piano di convalida, che viene creato prima della convalida, contiene informazioni sul prodotto (specifiche, metodi analitici) e sul processo (descrizione del processo incluso diagramma di flusso, RA) così come su locali, attrezzature (assegnazione dei locali, livello di igiene, stati di calibrazione) e convalida del processo (test, campionamenti, metodi analitici, criteri di accettazione, calendario, responsabilità).

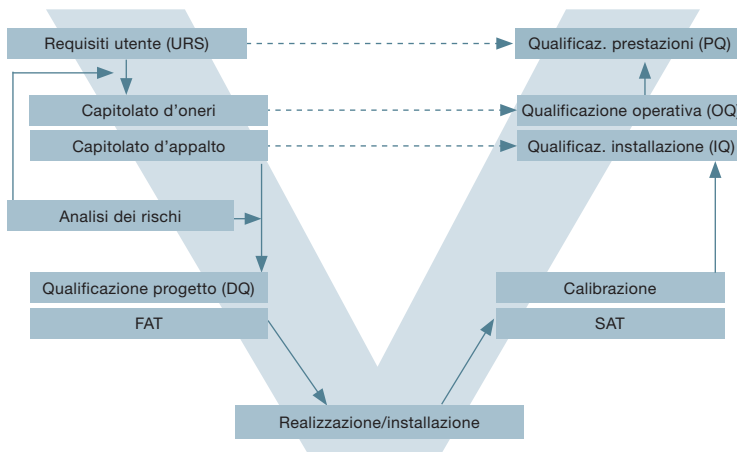
Rapporto di convalida

Il rapporto di convalida, che serve per documentare la convalida, contiene il protocollo di fabbricazione, inclusi i risultati dei controlli in corso di fabbricazione, i risultati dei test di convalida, incl. eventuali scostamenti rilevati, così come la valutazione e il giudizio della convalida e le relative conclusioni per la produzione di serie, il controllo delle modifiche ed eventualmente la riconvalida.

Modello a V

Nel cosiddetto modello a V vengono rappresentate nella loro sequenza logica tutte le attività e tutti i documenti che contengono una qualificazione e convalida. Inoltre vengono illustrate le correlazioni dirette tra i documenti

dei requisiti (URS (User Requirement Specification) p. 59, Capitolato d'appalto p. 29, Corrective and Preventive Actions p. 20) e i corrispondenti documenti di qualificazione (PQ p. 43, OQ p. 40, IQ p. <NI>).33



Modello a V

W

Warning letter

Una warning letter viene inviata dalla FDA (see , p. 26) a una società farmaceutica quando nel corso di una precedente ispezione (o audit) sono stati rilevati difetti critici che non sono stati eliminati. Il team di ispettori elenca i difetti nel modulo 483 (see 483, p. <NI>). Alla società interessata viene concesso un termine entro il quale il difetto deve essere eliminato, altrimenti incombe la minaccia della revoca dell'autorizzazione o di un blocco delle importazioni. Una warning letter viene pubblicata sul sito internet della FDA, in modo che l'opinione pubblica venga informata sugli inconvenienti e sull'azienda interessata.

Soglia di avviso

La soglia di avviso è un valore limite prestabilito che permette di trasmettere tempestivamente un avviso prima che si verifichi un possibile scostamento dai parametri d'esercizio standard. L'avviso non deve necessariamente far scattare le azioni correttive, ma richiede un controllo delle cause.

WHO

= World Health Organisation; l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) è la prima istanza delle Nazioni Unite sulle questioni che riguardano la sanità internazionale. Attualmente è formata da 194 stati membri.

L'agenda dell'OMS contiene sei punti fondamentali:

- **due obiettivi sanitari:**
incentivazione e sviluppo della sicurezza sanitaria;
- **due esigenze strategiche:**
consolidamento del sistema sanitario e sfruttamento di risultati/ dati/ conoscenze della ricerca;
- **due approcci operativi:**
allargamento delle partnership e miglioramento delle prestazioni.



**World Health
Organization**

Procedura operativa standard

Vedere SOP (Standard Operating Procedure), p. 56.

Scenario peggiore

Lo scenario peggiore descrive la condizione più critica che potrebbe verificarsi. Ciò significa che ad es. i parametri del processo raggiungono o superano le soglie inferiori o superiori causando molto probabilmente il verificarsi di un guasto del processo o del prodotto.

Z

ZLG

= Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten; Ufficio centrale tedesco dei Länder per la tutela della salute dei farmaci e medicinali; in veste di centro di coordinamento dei Länder federali nel settore dei prodotti medicinali per uso umano e animale, il ZLG è responsabile per l'assicurazione e il miglioramento della qualità e della sicurezza di farmaci e medicinali. In seguito all'uniformazione delle norme di ispezione all'interno della Germania, promossa dal ZLG, nonostante la struttura federale della sanità la Germania si presenta in Europa come un'unica unità.

Regolamenti e linee guida GxP

Europa:

- Linee direttrici CE delle buone pratiche di fabbricazione (linee direttrici UE-GMP parte I, II, III; allegati 1-19), incl. linee guida complementari
- Linee guida in materia di buone pratiche di distribuzione dei medicinali destinati all'uso umano (linee guida GDP)

Altro/Norme:

- ISO 14644 Cleanroom e ambienti associati controllati
- ISO/IEC 17025 Gestione della qualità e requisiti generali in merito alla competenza dei laboratori di prova e di taratura

