

Monitoraggio automatico del clima in ambiente validato

Contatto: Roland Elsäßer • Testo SE & Co. KG

Corrispondenza: Roland Elsäßer, Product & Application Manager Testo SE & Co. KG, Testo-Straße 1, 79853 Lenzkirch

E-mail: relsaesser@testo.de

Abstract

I prodotti farmaceutici e medicinali esercitano effetti diretti sulla salute e il benessere di pazienti e utenti. Efficacia, identità e purezza sono dunque i principali requisiti di qualità che vengono applicati a questi prodotti. Per mantenere la qualità richiesta, nei reparti produzione e stoccaggio assume un ruolo centrale soprattutto il monitoraggio dei parametri climatici temperatura (°C) e umidità relativa (%UR). Anche se questa condizione viene richiesta esplicitamente nelle varie direttive e norme, spesso proprio questi parametri vengono rilevati e documentati in modo insufficiente o addirittura in forma manuale o semiautomatica e quindi più predisposta a eventuali errori. Soprattutto negli ambienti e processi critici e sensibili, è quindi indispensabile l'uso di sistemi di monitoraggio automatici che rilevano, analizzano e documentano in modo autonomo tutti i valori di misura. Simili sistemi dispongono inoltre di funzioni di allarme che permettono di reagire tempestivamente in caso di superamento delle soglie. All'interno di ambienti validati, questi sistemi assistiti dal computer devono rispondere a speciali requisiti, affinché i dati rilevati abbiano la stessa affidabilità e integrità dei record di dati registrati e approvati manualmente. Tra questi requisiti rientrano ad es. un sofisticato sistema di autorizzazioni così come la presenza di firme digitali. Per poter rispondere ai requisiti posti dai più svariati tipi di misure, i sistemi automatici devono inoltre far conciliare fattori come sicurezza e flessibilità.

Parole chiave

- Monitoraggio della temperatura
- Controllo del clima
- Monitoring
- Valori di misura
- Data logger
- CFR

Autore

Roland Elsäßer ha concluso nel 2001 il corso di studi in Product Engineering con specializzazione Marketing e Vendita presso la scuola universitaria professionale di Furtwangen ottenendo il diploma di ingegnere commerciale. Successivamente ha lavorato diversi anni come ingegnere addetto alle vendite e project leader nel settore dell'impiantistica, inclusi due anni presso una sede distaccata in Brasile. Nel 2009 ha deciso di proseguire la sua carriera presso la Testo AG. Inizialmente ha operato come responsabile regionale occupandosi delle vendite a clienti dell'industria alimentare e farmaceutica, poi ha deciso di raccogliere una nuova sfida come Product & Application Manager per il settore alimentare e farmaceutico.



Roland Elsäßer

Obiettivi del monitoraggio del clima

I prodotti farmaceutici e medicinali vengono assunti da uomini e animali o entrano in contatto diretto con questi ultimi. Essi esercitano quindi un effetto diretto sulla salute e il benessere di pazienti e utenti. Efficacia, identità e purezza sono dunque i principali requisiti di qualità che vengono posti a questi prodotti.

Sia le materie prime che i principi attivi, ma anche i prodotti finiti, sono estremamente sensibili a condizioni climatiche sfavorevoli come ad es. temperatura e umidità. Condizioni non corrette possono infatti pregiudicare gravemente la stabilità e quindi l'efficacia dei medicinali. Il motivo è dovuto soprattutto alle proteine: presenti in numerosi farmaci, reagiscono con estrema sensibilità alle variazioni climatiche e soprattutto alle oscillazioni di temperatura. Ma non sono solo i medicinali di per sé o i loro principi attivi a essere in pericolo quando si trovano al di fuori della fascia di temperatura consentita, bensì anche i recipienti e le confezioni in cui sono imballati. Temperature negative o forti oscillazioni termiche possono provocare incrinature capillari nelle fiale o nei recipienti in vetro o il distacco di componenti in vetro, con conseguente inquinamento o addirittura perdita di sterilità.

Anche condizioni di conservazione troppo umide possono pregiudicare la qualità dei medicinali e renderli inservibili: in questi casi, i problemi più frequenti vanno dalle confezioni rammollite o etichette sbiadite e non più leggibili sino alla formazione di muffa sulle o nelle confezioni.

Per questi motivi, un monitoraggio e una documentazione costanti dei parametri climatici nei relativi reparti sono ormai diventati indispensabili e vengono regolati all'interno di varie direttive e norme di legge. Tra queste rientrano ad es. le disposizioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) contenute nelle Good Storage Practice (GSP), i requisiti dell'ordinanza tedesca sulla produzione di medicinali e principi attivi (AMWHV), le linee guida UE relative alle norme di buona fabbricazione (NBF) così come i requisiti statunitensi presenti nelle Current Good Manufacturing Practice (cGMP) del regolamento CFR 21 Parte 11.

Un sistema maturo di monitoraggio del clima è quindi un tassello estremamente importante dell'intero processo

di produzione e distribuzione, a partire dal laboratorio di ricerca, passando per la produzione (v. Fig. 1) e lo stoccaggio e sino al trasporto finale della merce.

Molto sensibili in questo contesto sono anche le cleanroom. Per garantire la qualità al loro interno occorre monitorare e documentare permanentemente, oltre ai già citati parametri della temperatura e umidità relativa, anche la pressione differenziale, la velocità dell'aria e la quantità di particelle presenti nell'aria.

Un ulteriore motivo molto importante – anche se secondario rispetto ai requisiti di qualità – che giustifica un monitoraggio permanente delle giuste condizioni climatiche è l'esclusione di perdite finanziarie. Interruzioni della produzione provocate da condizioni sbagliate o da processi tecnici alterati possono causare la maturazione di alti costi, sia diretti che indiretti.

Anche se con un monitoraggio non è possibile escludere completamente tutti i rischi, possono essere contenuti entro livelli accettabili.



Figura 1: Ambiente farmaceutico
(fonte di tutte le immagini: Testo SE & Co. KG).

Tecnologie di misure attuali

Per misurare i principali parametri climatici esistono vari metodi. I valori possono essere misurati in forma meccanica, analogica o digitale. La procedura di rilevamento può essere manuale, semiautomatica o automatica. La tecnica da usare nel caso specifico dipende molto dal settore e dalle direttive vigenti in materia. In alcuni settori vengono prescritti per legge processi di misura elettronici, che escludono sul nascere la possibilità di impiegare ad es. di igrometri a capello meccanici o termometri a liquido analogici.

L'uso di strumenti di misura elettronici è opportuno per diversi motivi: gli strumenti di misura analogici accusano un alto potenziale di errore proprio per il fatto che i valori di misura devono essere letti da un indicatore analogico che non possiede l'alta risoluzione tipica invece di uno strumento elettronico. In questo caso occorre poi anche domandarsi con quale precisione il singolo operatore è in grado di leggere l'indicatore dello strumento. Già qui non è possibile escludere un'oscillazione del valore di misura entro campi non accettabili. Nei processi o campi d'impiego estremamente critici, dove è importante misurare la temperatura con la precisione di un decimo di grado, simili metodi di misura non possono naturalmente essere presi in considerazione, anche perché la documentazione manoscritta presenta un ulteriore enorme potenziale di errore e manipolazione.

Nei metodi semiautomatici, come ad es. strumenti manuali elettronici o data logger, la misura avviene in forma digitale e automatica. Per poter valutare i dati, sono però sempre necessarie operazioni manuali. In presenza di data logger, l'operatore deve ad es. leggere i valori su ogni singolo strumento e trasmetterli in una banca dati, operazione che – a seconda del numero dei punti di misura – richiede un enorme dispendio di personale. Meglio impiegare queste risorse umane per svolgere i lavori qualificati per i quali sono state effettivamente assunte.

Identica per tutti questi metodi di misura è l'analisi retrospettiva: i valori letti indicano infatti se nel corso dell'ultimo ciclo tutti i parametri rientravano nelle soglie previste. Se però si verifica un superamento ad es. della temperatura, rimane solo più da controllare quali effetti questo superamento produce sul prodotto o sul processo.

Non esiste nessuna possibilità di intervenire in modo attivo o di reagire tempestivamente contro i parametri sbagliati. Solo i sistemi automatici sono in grado di farlo.

Monitoraggio automatico del clima

Cosa sono in grado di offrire i sistemi che controllano il clima in modo automatico? La risposta è già inclusa nella domanda: controllano. Tutti i metodi descritti precedentemente sono in grado di misurare e documentare i valori di misura, ma non di controllarli. In un controllo rientra, oltre al rilevamento e alla documentazione dei valori di misura, anche la generazione di allarmi in tutti quei casi che possono diventare pericolosi per il prodotto e i processi. I moderni sistemi di monitoraggio offrono infatti svariate funzioni di allarme, dal semplice allarme in caso di superamento delle soglie sino a complessi allarmi in cascata inviati a più destinatari in funzione dell'orario. Così si garantisce che in qualsiasi ora del giorno o della notte il messaggio di allarme raggiunga con sicurezza il destinatario previsto. L'allarme può avvenire sia attraverso segnali ottici o acustici, sia attraverso l'invio di messaggi via SMS (Short Message Service) o e-mail. Simili sistemi controllano inoltre non solo i punti di misura impostati, ma anche il proprio stato e sono quindi in grado, tramite una funzione di autodiagnosi, di individuare autonomamente la presenza di eventuali problemi all'interno del sistema. Tra questi rientrano ad es. problemi di connessione, scarsa autonomia della batteria o una rete di telefonia mobile insufficiente. Tutte le condizioni che possono pregiudicare il funzionamento affidabile del sistema possono così essere localizzate, segnalate e quindi immediatamente eliminate.

Cosa offre di più un sistema automatico? Oltre alla funzione di allarme, questi moderni sistemi offrono due vantaggi molto importanti che conferiscono sicurezza all'intero processo di misura e permettono un risparmio delle risorse. Si tratta della trasmissione e della documentazione automatica dei valori di misura. In questo caso, la trasmissione dei valori dal punto di misura alla banca dati può avvenire sia tramite WiFi che via cavo. Alcuni sistemi combinano entrambe queste possibilità, garantendo così un alto livello di flessibilità e disponibilità. La trasmissione e analisi automatica dei valori di misura evita inoltre qualsiasi errore che può essere provocato dal fattore umano durante la lettura e interpretazione manuale dei valori. Escludendo

praticamente la possibilità di manipolare i valori, grazie alla documentazione e al reporting automatici e personalizzabili in base alle proprie esigenze. I rapporti vengono così creati a partire dai dati originali (raw data) e addirittura inviati direttamente, senza alcun intervento da parte dell'operatore.
contare

L'ambiente validato

Una validazione è necessaria laddove occorre dimostrare tramite una documentazione che un processo o un sistema risponda in modo riproducibile a determinati requisiti prestabiliti. Soprattutto per l'industria farmaceutica, ciò significa che un sistema di misura viene controllato all'interno delle condizioni d'impiego e nell'interazione con tutti i parametri che influiscono sul sistema, durante il quale deve rispondere a tutte le direttive e norme vigenti. A questo proposito occorre citare in particolare le direttive del regolamento CFR 21 Parte 11 e GxP. Le buone prassi GAMP 5 (Good Automated Manufacturing Practice) rappresentano le principali linee guida che vengono accettate per la validazione di sistemi assistiti dal computer nei settori regolati da GxP. Esse descrivono lo svolgimento della validazione, pur non essendo vincolanti. I sistemi di misura automatici sono inevitabilmente considerati sistemi assistiti dal computer, quindi devono essere validati secondo queste buone prassi. Fanno parte di un sistema assistito dal computer non solo il sistema vero e proprio, ma anche l'ambiente in cui esso viene impiegato. Oltre all'hardware e al software, anche gli operatori, i loro processi e attrezzature così come i sistemi adiacenti sono parte della validazione (v. Fig. 2).

In questo contesto occorre citare specialmente il regolamento CFR 21 Parte 11 del codice statunitense che si occupa della manipolazione dei record di dati archiviati in forma elettronica e delle misure di sicurezza ad essa legate. Dal punto di vista della sua integrità e affidabilità, una registrazione elettronica deve essere considerata equivalente a una registrazione approvata manualmente. Un'attività manuale sostituita da un sistema assistito dal computer non deve quindi subire limitazioni a livello di qualità e controllo.

Questo regolamento riguarda tutti i record di dati che vengono creati, modificati, gestiti, archiviati e trasmessi e che possono quindi anche essere l'oggetto di un'ispezione GxP.

Per poter raggiungere questo elevato standard di sicurezza, i sistemi utilizzati devono essere dotati già in fabbrica di tutti i necessari presupposti. Attraverso una sofisticata gestione degli utenti, occorre quindi garantire la possibilità di configurare gli operatori e le loro autorizzazioni. In questo modo si garantisce che i singoli contenuti del sistema possano essere utilizzati esclusivamente dal personale autorizzato. Altrettanto importante è il controllo: i sistemi devono essere in grado di registrare qualsiasi movimento all'interno del sistema e di abbinarlo a un utente specifico, sia esso un login/logout, l'impostazione di una soglia o la conferma di un allarme. A tal fine esistono i cosiddetti audit trail e le firme digitali. Grazie a questi meccanismi, ogni singola azione è riconducibile inequivocabilmente a una persona.

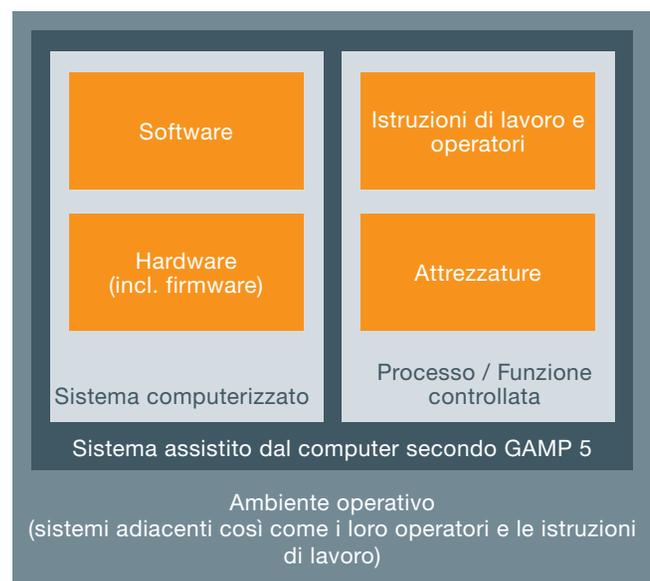


Figura 2: Sistema assistito dal computer secondo GAMP 5.

Flessibilità e sicurezza possono essere combinate?

Negli ambienti regolati si pone una domanda legittima: “Gli elevati requisiti di sicurezza permettono di realizzare un sistema su misura che risponda a tutte le esigenze dei clienti?”. Per dare una risposta occorre considerare più da vicino i due concetti “flessibilità” e “sicurezza”. Cosa

portano con sé, sono compatibili uno con l'altro? Quando un sistema di monitoraggio è considerato flessibile? Prima di tutto deve offrire le possibilità tecniche per raggiungere tutti i punti di misura richiesti. Cioè deve disporre di funzioni che gli consentano di superare lunghe distanze e ostacoli architettonici. In secondo luogo è utile che disponga di un'ampia gamma di sensori, grazie ai quali l'operatore è in grado sia di raggiungere punti difficili, sia di garantire la precisione richiesta. Una volta che il sistema è stato installato, deve avere la capacità di crescere insieme al cliente, adattarsi alle condizioni locali ed espandersi in base alle sue esigenze.

Nel concetto di flessibilità rientra naturalmente anche l'operatore. Il sistema deve infatti essere facile e intuitivo da usare, in modo da poter essere impiegato senza problemi anche da operatori diversi. Il sistema deve infatti facilitare il lavoro del personale e non complicarlo.

Per quanto riguarda la sicurezza, i riflettori sono puntati su tre parole chiave: "disponibilità", "integrità" e "protezione dei dati". Disponibilità significa che viene garantita una documentazione costante e affidabile dei valori di misura e quindi uno svolgimento sicuro del processo. Il sistema deve essere disponibile in qualsiasi momento e in tutte le sue funzioni. In presenza di eventuali scostamenti deve inoltre affidabilmente lanciare l'allarme. Quando alcune funzionalità del sistema sono in pericolo o vengono a mancare, il sistema deve essere in grado di rilevarlo e di lanciare autonomamente un allarme. Con il termine di integrità si intende che i valori di misura rilevati, trasmessi e documentati devono essere corretti sia dal punto di vista della completezza che dei contenuti. Perché di per sé l'operatore non ha molte possibilità per individuare se un valore di misura è corretto o meno.

Per quanto riguarda la protezione dei dati (v. Fig. 3), occorre implementare dei meccanismi che impediscano la visione o la modifica dei dati da parte di soggetti terzi.



Figura 3: Sicurezza del prodotto e dei dati

Implementazione non facile

Come abbiamo visto, per poter rispondere alle più svariate esigenze occorre implementare in un sistema numerose funzioni e metodi. Ma come esattamente un sistema è in grado di offrire sia sicurezza che flessibilità?

Per la flessibilità è unicamente una questione di progettazione: grazie all'intelligente combinazione di componenti WiFi e via cavo (ad es. Ethernet) è possibile raggiungere praticamente qualsiasi punto di misura immaginabile all'interno della rete aziendale. Grazie a una vasta gamma di sonde e sensori, il sistema può essere impostato con la massima precisione alla funzione di misura vera e propria (monitoraggio del locale, della cella frigorifera, ecc.). L'interfaccia utente intuitiva rende il sistema utilizzabile con facilità da qualsiasi operatore.

La sicurezza richiede numerose funzioni hardware e software per garantire un funzionamento ineccepibile. A livello hardware occorre citare la possibilità di un'archiviazione multipla dei dati e il mantenimento dell'operatività anche in caso di caduta di corrente causata da batterie scariche. A livello software, un elevato livello di affidabilità è garantito dalle funzioni di allarme che si attivano sia quando vengono superate le soglie, sia quando vengono rilevati problemi nel sistema stesso. Un'ulteriore sicurezza a livello di manipolazione e integrità dei dati è garantita dai protocolli WiFi e di rete proprietari. Infine, un sofisticato sistema di reporting converte e trasmette i valori di misura sotto forma di protocolli, in modo che possano essere archiviati permanentemente anche al di fuori del sistema.

Tutte le funzioni di flessibilità e sicurezza descritte non solo possono essere combinate tra di loro, ma sono indispensabili per offrire al cliente un sistema tagliato su misura di cui fidarsi ciecamente.

La Testo SE & Co. KG

La Testo SE & Co. KG, con sede a Lenzkirch nell'Alta Foresta Nera, è il leader mondiale nel settore delle soluzioni di misura portatili e stazionarie. Sono 2.500 le persone che presso 30 filiali sparse in tutto il mondo ricercano, sviluppano, producono e commercializzano per l'azienda high-tech. Gli strumenti di misura altamente precisi e le soluzioni innovative per la gestione dei dati di misura di domani firmate dall'esperto incontrastato in tecnologie di misura hanno già conquistato oltre 650.000 clienti in tutto il mondo. I prodotti della Testo SE & Co. KG aiutano a risparmiare tempo e risorse, a tutelare l'ambiente e la salute delle persone e ad aumentare la qualità di merci e servizi.

Una crescita annuale media di oltre il 10 % dalla sua fondazione nel 1957 e un fatturato attuale che sfiora un quarto di miliardo di Euro dimostrano chiaramente che l'Alta Foresta Nera e i sistemi high-tech sono un binomio perfetto. Il successo di Testo è dovuto anche agli investimenti superiori alla media nel futuro dell'azienda: circa un decimo del fatturato annuo viene infatti investito da Testo nel settore Ricerca & Sviluppo.

Maggiori informazioni sono disponibili all'indirizzo testo.it



Figura 4: Il quartier generale Testo a Titisee-Neustadt (Germania)