



## CASE STUDY

# OTTIMIZZAZIONE DI UN PROCESSO DI GRANULAZIONE E MISCELAZIONE

### Scenario

Una primaria azienda farmaceutica ha deciso di ottimizzare il processo produttivo di un prodotto orosolubile già in commercio.

### Attività PTM

PTM è intervenuta in preparazione delle attività di ottimizzazione di processo attraverso un intervento articolato in una serie di fasi:

- **Mappatura di processo**
- **Analisi dei rischi**
- **Definizione dei piani di campionamento e dei razionali di controllo/misura**
- **Analisi di correlazione**

Applicando metodologie di:

- **Quality by Design**
- **Integrated Quality Risk Management**
- **Strumenti statistici**



### Bisogni

Ridurre i costi e aumentare la competitività sul mercato



### Target

- Safety del paziente
- Compliance regolatoria
- COGs



### Obiettivi

L'obiettivo del progetto consiste nel:

- Migliorare la conoscenza sul processo produttivo e sul prodotto applicando i principi e gli strumenti del Quality Risk Management (QRM) al fine di identificare le criticità del processo e i relativi Critical Quality Attributes (CQA) e Critical Process Parameters (CPP).
- Identificare le correlazioni tra input e output dei processi (e.g. legami tra parametri di processo e attributi del prodotto) attraverso l'utilizzo di specifiche tecniche statistiche (i.e. DoE).
- Ottimizzare le attività produttive nelle fasi di granulazione e miscelazione.



### Risultati

- La safety del paziente è stata garantita tenendo sotto controllo la qualità del prodotto.
- Gli impatti regolatori sono stati gestiti attraverso specifiche analisi del rischio.
- Gli impatti di business sono stati minimizzati e i costi di prodotto sono stati ridotti.



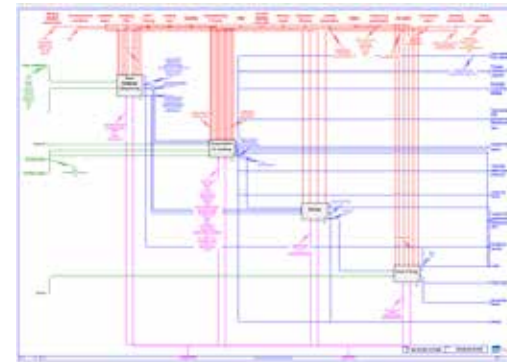
## METODOLOGIA PTM

# OTTIMIZZAZIONE DI UN PROCESSO DI GRANULAZIONE E MISCELAZIONE

## 1\_Mappatura del processo

L'attività di mappatura del processo produttivo è stata realizzata con l'utilizzo del software di Knowledge Mapping Cymapp® allo scopo di:

- **Identificare le fasi di processo, gli input, gli output, i parametri di processo / di controllo e i meccanismi.**
- **Individuare i legami (tracciabilità) tra le diverse fasi e sottofasi di processo.**



L'immagine a lato rappresenta un esempio di mappatura realizzata con Cymapp®

## 2\_Analisi dei rischi

L'analisi dei rischi, basandosi sulla precedente mappatura, ha permesso di identificare:

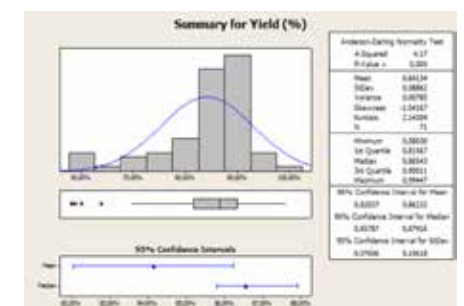
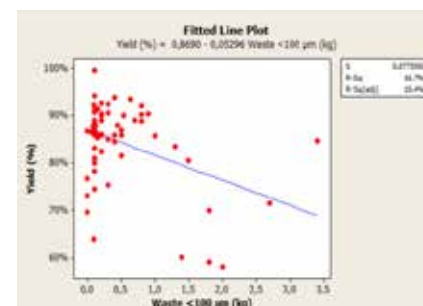
- **gli attributi critici del prodotto finito e degli intermedi (CQA);**
- **gli attributi critici delle materie prime in ingresso (CQA);**
- **le fasi critiche di processo e i relativi parametri critici (CPP);**
- **i controlli di processo e di prodotto;**
- **i rischi non accettabili e le eventuali mitigazione da implementare.**

Questa fase ha consentito di:

- **misurare i rischi di processo / prodotto e valutare se rientrino all'interno dei criteri di accettabilità precedentemente definiti;**
- **identificare le variabili (CPP e CQA) da valutare nella successiva analisi di correlazione;**
- **definire eventuali azioni di mitigazione del rischio da implementare per mettere "sotto controllo" il processo analizzato.**

## 3\_Analisi statistiche

La raccolta dei dati dei lotti prodotti relativi ai CQA e ai CPP individuati nella precedente analisi di rischio ha permesso di identificare eventuali le correlazioni tra queste variabili. L'utilizzo delle tecniche di analisi multivariata (MVA) e regressione ha consentito di stimare gli impatti delle variabili in ingresso (e.g. parametri di processo, attributi delle materie prime, etc.) su quelle in uscita (attributi critici per la qualità del prodotto). L'analisi ha permesso, inoltre, di identificare la presenza di correlazioni tra gli attributi di prodotto.



### Strumenti

- **Mappatura Cymapp®**
- **Analisi di rischio (FMEA)**
- **MVA**
- **Analisi di regressione**



### Risultati

1. È stato evidenziato come la variazione, tra le diverse produzioni, dei parametri di processo e della granulometria del principio attivo potesse influenzare la resa e gli attributi intermedi di prodotto (titolo e granulometria).
2. L'analisi del rischio effettuata sui parametri di processo e attributi critici di prodotto ha consentito di stilare un piano di mitigazioni e modifiche impiantistiche ai fini dell'ottimizzazione stessa.