

# GRIFOLS ITALIA

“Il plasma come materia prima per la produzione di medicinali plasmaderivati: elementi critici nell’applicazione delle GPGs”

Conservazione del sangue e degli emocomponenti; Gestione dei materiali

GRIFOLS

Federica Pizzolini  
Plasma Audit & QA specialist



# CONSERVAZIONE SANGUE/EMOCOMPONENTI

L'applicazione delle GPGs è fondamentale non soltanto nelle prime fasi di raccolta del sangue/plasma, ma anche nella gestione delle attività successive, quali la conservazione del sangue/plasma/emocomponenti stessi, al fine di non inficiarne la qualità.

È Fondamentale, quindi:

- 1.Una corretta gestione e caratterizzazione delle aree che sono destinate allo stoccaggio del sangue/plasma/emocomponenti (locali ed autoemoteche);
- 2.Una corretta gestione e caratterizzazione delle apparecchiature che sono destinate allo stoccaggio del sangue/plasma/emocomponenti;
- 3.Una corretta caratterizzazione delle condizioni di conservazione del sangue/plasma/emocomponenti;
- 4.Una corretta rotazione delle scorte.

# Caratteristiche delle aree destinate allo stoccaggio e loro gestione

## Svolgimento delle attività in ordine logico per minimizzare il rischio di errori

A tal fine, è importante che siano disponibili planimetrie riportanti:

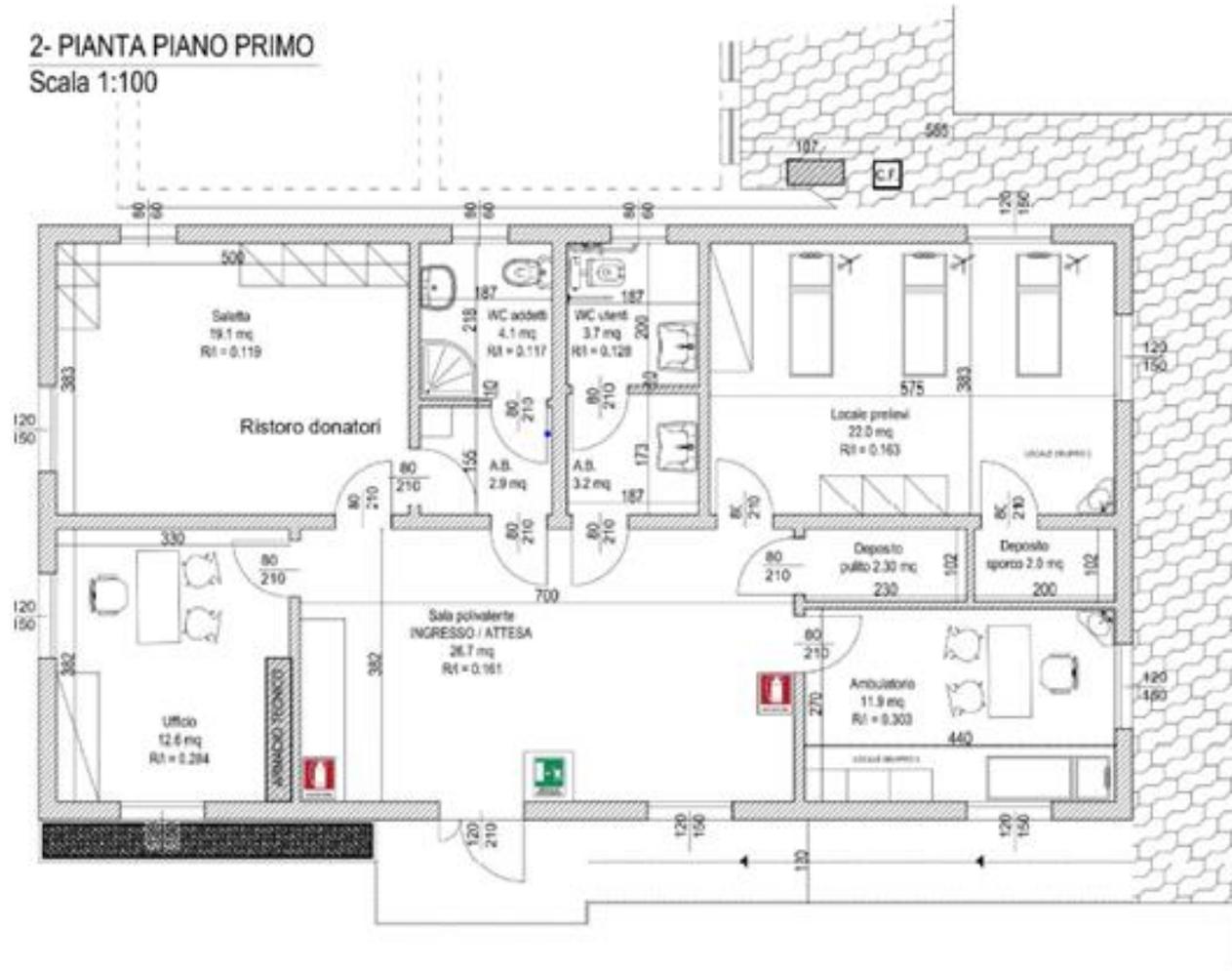
- la destinazione d'uso dei locali;
- gli apparecchi/attrezzature presenti;
- la descrizione del flusso delle attività;
- gli accessi distinti per operatori ed utenti.

## Accesso controllato

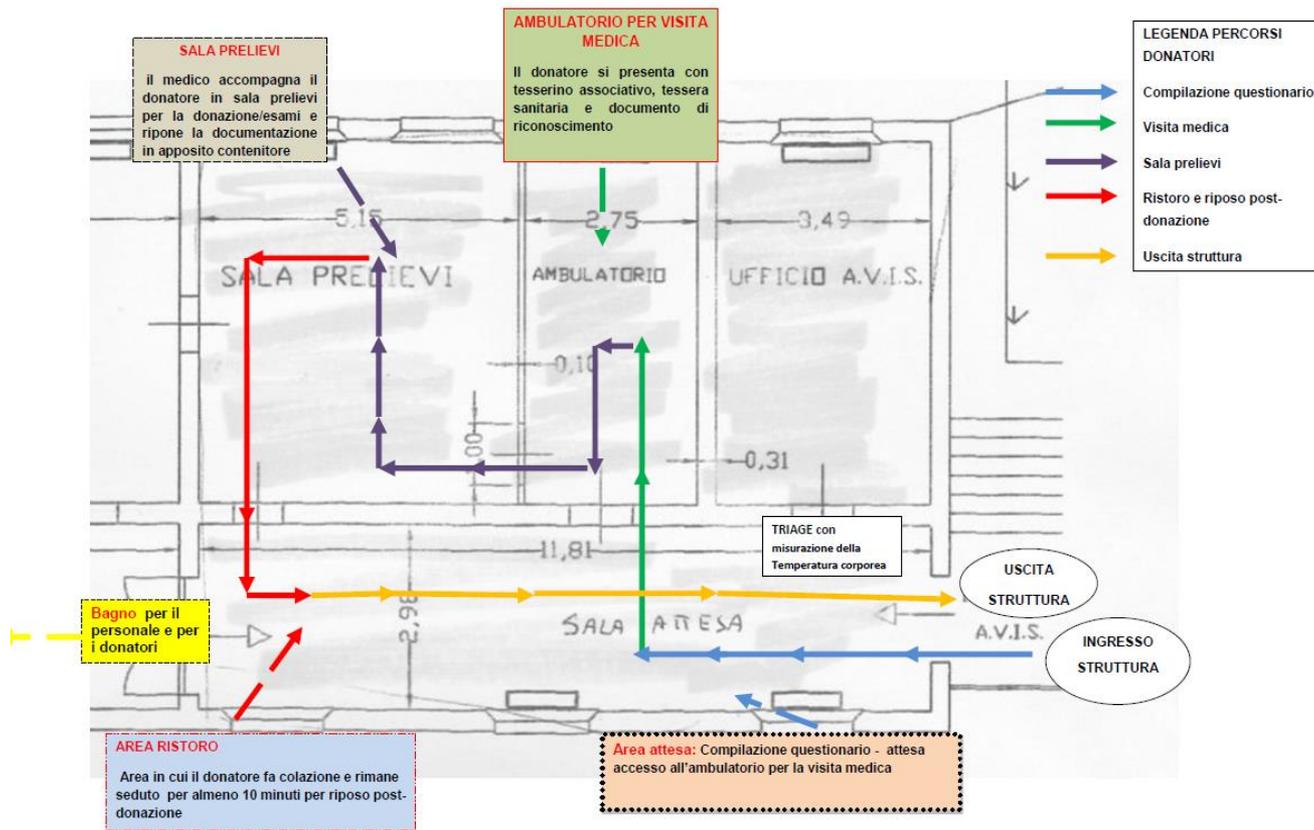
Per questo, è opportuno che siano presenti elenchi delle persone autorizzate ad accedere ad ogni area.

## 2- PIANTA PIANO PRIMO

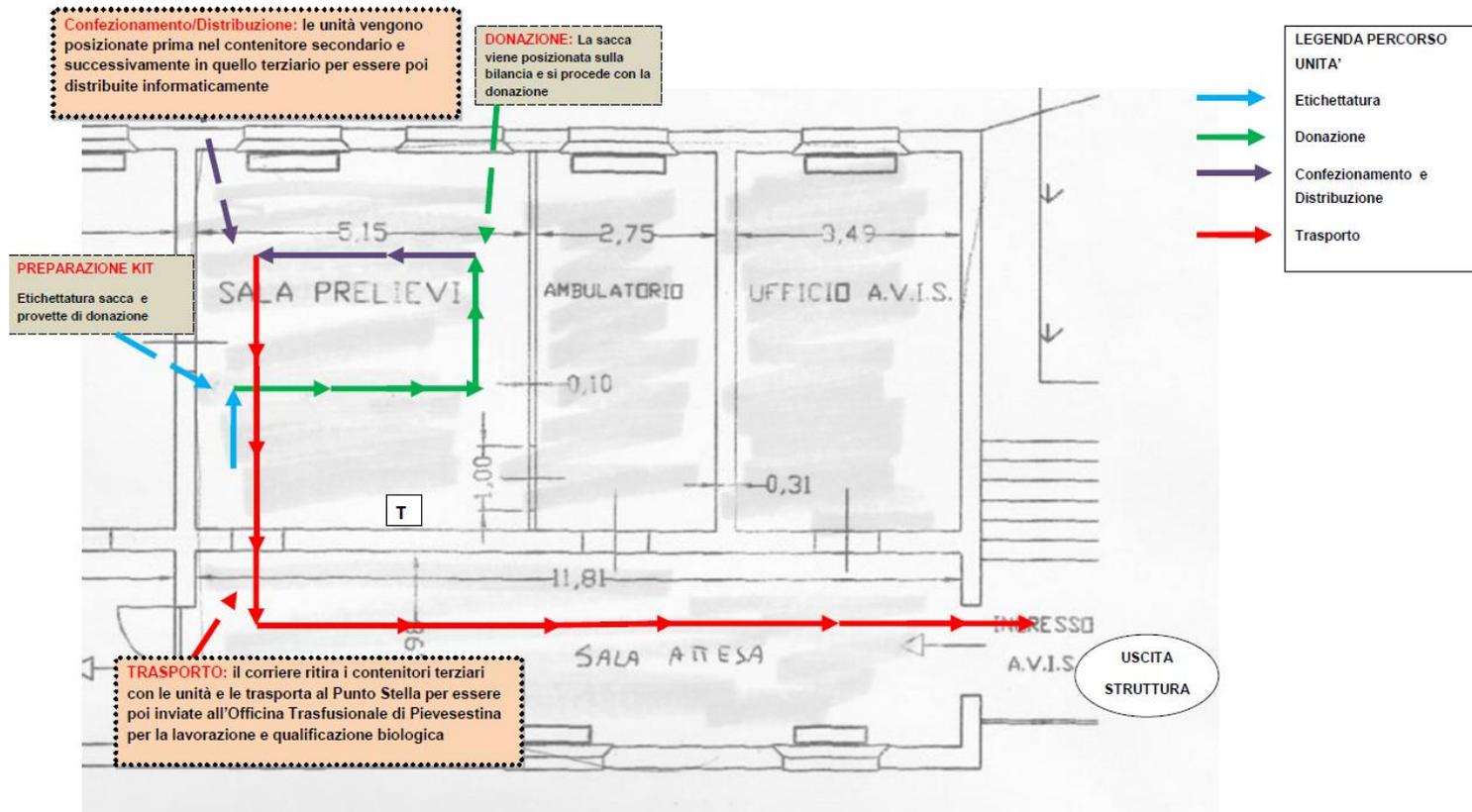
Scala 1:100



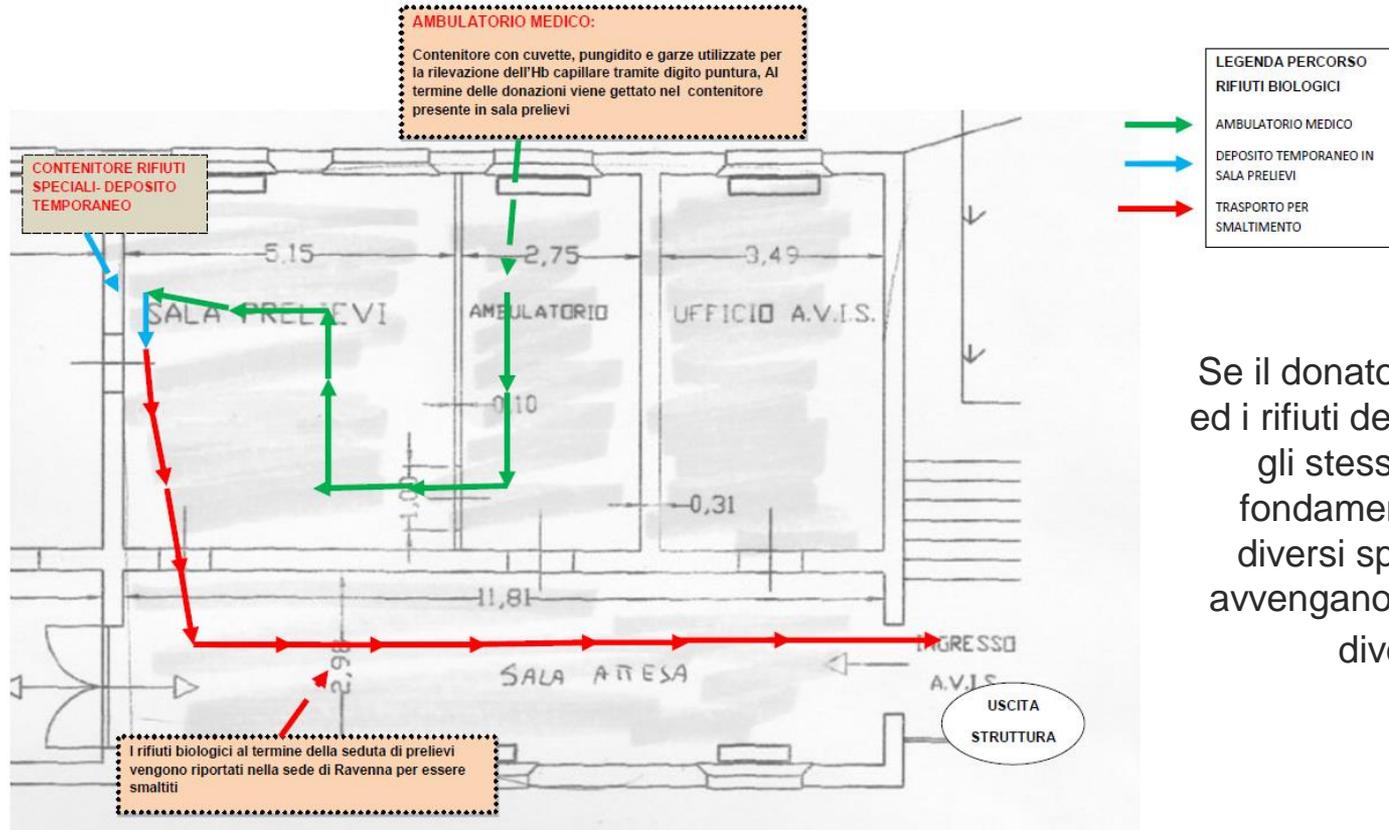
# Flusso donatori



# Flusso plasma



# Flusso rifiuti



Se il donatore, il plasma ed i rifiuti devono seguire gli stessi flussi, è fondamentale che i diversi spostamenti avvengano in momenti diversi.

- **Idoneità a permettere interventi di manutenzione e pulizia**
- Superfici quanto più possibile sgombre da cavi o materiali (i quali devono essere riposti in maniera adeguata quando non utilizzati);
- Disinfezione/pulizia aree in base a procedure definite/analisi di rischio;
- Records di attività di manutenzione/pulizia;
- No contaminazione.



**N.B.: Ogni attività deve essere verificata dai soggetti incaricati dalla direzione della ST, i quali hanno la responsabilità ultima (es.: i report prodotti da terzi devono essere approvati) + documentazione di eventuali AC avviate a fronte dei controlli effettuati.**



Programma di manutenzione annuale AA: 2022		Programmazione / Esecuzione												Note				
		Q1			Q2			Q3			Q4							
		Gennaio	Febbraio	Marzo	Aprile	Maggio	Giugno	Luglio	Agosto	Settembre	Ottobre	Novembre	Dicembre					
1	Mezzi e Impianti di Protezione Attiva Antincendio	Estintori					P							P				
		Idranti					P								P			
		Serramenti Tagliafuoco					P								P			
		Maniglioni antipanico/Uscite di Sicurezza					P								P			
		Gruppi di pressurizzazione		P			P				P				P			
		Cassette Pronto Soccorso					P								P			
2	Antintrusione, videosorveglianza e controllo accessi	Verifica periodica								P							P	
		Rilevazione incendio ed evacuazione fumo e calore								P								P
3	Impianti frigoriferi	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P		
4	Impianti Areazione	Verifica funzionale impianto					P							P				
		Pulizie filtri	P															
5	Cabina Elettrica							P								P		
6	Muletti	P				P			P			P						
7	Impianti Elettrici	Canalizzazioni							P									
		Pompe			P							P					P	
		Motori areazione WC			P							P					P	
		Quadri generali e secondari					P						P				P	
		Lampade															P	
		Lampade di sicurezza															P	
		Impianti di terra equipotenziali semestrale															P	
		Linee di distribuzione ne F.M. semestrale															P	
8	Ascensore	P				P			P				P					
9	Pest Control	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P			
10	Gruppo elettrogeno	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P			
		Programmazione: 15/12/2021			Programmazione: 15/12/2021			Programmazione: 15/12/2021			Programmazione: 15/12/2021							
		Verifica Esecuzione:			Verifica Esecuzione:			Verifica Esecuzione:			Verifica Esecuzione:							
		Verifica QA:			Verifica QA:			Verifica QA:			Verifica QA:							

- **Protezione contro l'ingresso di insetti o altri animali**
  - Redazione di piani di pest control (con aziende terze con le quali viene stipulato un agreement);
  - Identificazione trappole (planimetria) – Risk assessment;
  - Definizione numero di controlli periodici + redazione del rapporto d'intervento da parte del fornitore;
  - Registrazione di eventuali riscontri d'infezione;
  - Descrizione delle attività conseguenti ad eventuali ritrovamenti (es.: eventuale apertura di una NC e relativa azione correttiva).



<b>Segnalazione carenza</b>		<b>Striscianti</b>	
<b>Intervento</b>		<b>Roditori (ESCA)</b>	
<b>Verde = Nessuna infestazione</b>		<b>Roditori (Cattura)</b>	
<b>Rosso = Infestazione</b>		<b>Insetti Volanti</b>	
<b>Giallo = Infestazione minima</b>			



- **Illuminazione, temperatura, umidità e ventilazione adeguate + monitoraggio condizioni ambientali**
- Temperatura idonea alle operazioni svolte, allo stoccaggio dei materiali conservati (es, provette stoccate nella sala donazione) e al funzionamento delle apparecchiature presenti (es: no scarichi a cielo aperto, finestre chiuse).
- Sonde per registrazione continua di T ed U, impostate su valori predefiniti e gestiti da un sistema convalidato (es.: Sirius):
  - Controllo giornaliero T ed U – Doppio controllo
  - Thermal mapping e posizionamento sonde secondo worst – case
  - Allarmi
  - Eventuale apertura di una non conformità



Qualora la T dei locali adibiti allo stoccaggio venga monitorata a cura di soggetti esterni alla ST, il personale della ST deve essere tempestivamente informato in merito ad eventuali escursioni termiche al fine di essere in grado di gestirle.

## Definizione temperatura aree:

1. Definire quali aree necessitano di controllo della T;
2. Stabilire un sistema di controllo;
3. Calibrare sonde;
4. Stabilire range di T, allarmi e pre-allarmi adeguati in procedure scritte;
5. Registrare i controlli e gestire eventuali non-conformità.

- **Valutazione periodica**

- Per tutti i parametri visti (manutenzione, pest control-numero ritrovamenti, temperature-numero allarmi) è importante svolgere una valutazione periodica con lo scopo di tenere i processi sotto controllo.
- Trend analysis: prevenire è meglio che correggere





## Errori:

- No controllo T
- No accesso controllato
- No controllo dei lotti
- A contatto con la parete
- Zona di passaggio adibita a locale stoccaggio

- **Chiara identificazione aree destinate alla conservazione di:**
  - Prodotti quarantenati/rilasciati/respinti o richiamati: ad es.: lo stato di quarantena deve essere assicurato dallo stoccaggio in aree separate, contrassegnate chiaramente (e, preferibilmente, con accesso ristretto), così come lo stato di materiale respinto. La quarantena/blocco fisico può essere sostituita/accompagnata da quarantena informatica;
  - Diverse categorie di sangue ed emocomponenti/unità di sangue o emocomponenti raccolti in base a criteri specifici (es. donazione autologa).
- **Corretta destinazione d'uso:** ad es., le aree di lavoro non dovrebbero essere usate come aree di stoccaggio o vie di passaggio.
- **Qualifica aree prima dell'utilizzo/riqualifica periodica** (analisi di rischio).
- **Adeguatezza dimensioni per il corretto stoccaggio dei prodotti** al fine di consentire uno stoccaggio ordinato dei prodotti ed evitare, ad es., stoccaggio diretto a terra di pallets.



- Scatole direttamente a terra

- Scatole aperte





- **Definizione delle responsabilità di verifica delle attività!**

- **Documentazione delle attività!**



# Caratteristiche delle apparecchiature destinate allo stoccaggio e loro gestione

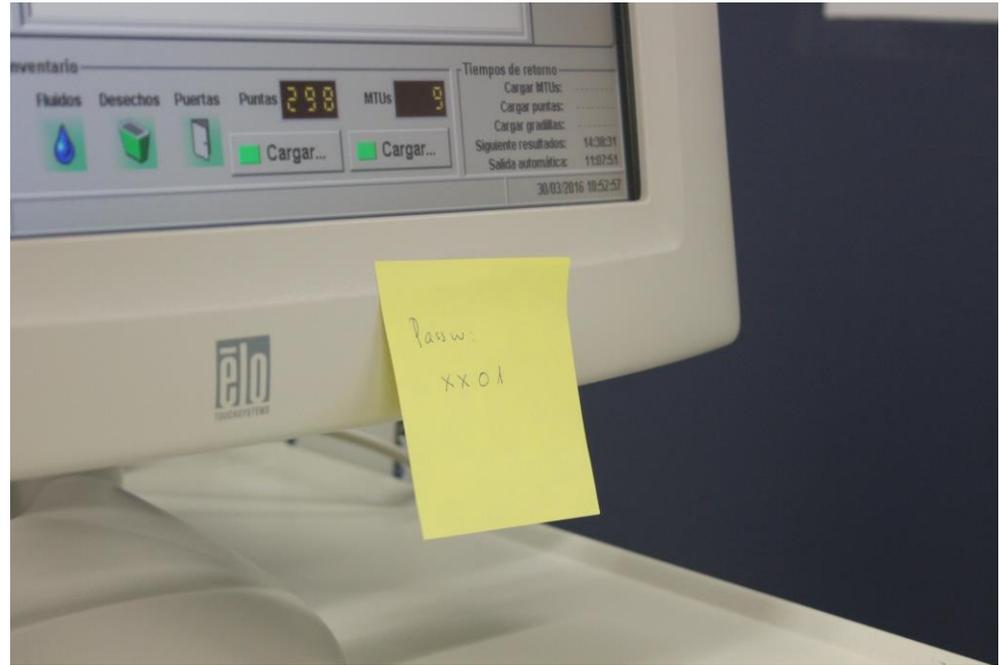
- **Dotazioni tecnologiche commisurate** alle tipologie ed ai volumi delle prestazioni erogate;
- **Idoneità a garantire facilità delle operazioni di pulizia/decontaminazione;**
- **Garanzia di stoccaggio differenziato** in base a tipologia/stato/destinazione d'uso/criteri specifici di raccolta (es.: congelatori differenziati o aree definite nello stesso impianto per plasma in attesa di validazione biologica e plasma già rilasciato);
- **Sistema di controllo e registrazione continua della T** dotati di allarmi visivi/acustici/remotizzati.

- **Sistemi di back-up + gruppi elettrogeni/altro + procedura per emergenze;**
- **Qualificazione e calibrazione** (es sonde di T all'interno dei frigo) per una distribuzione uniforme della T in accordo a piani stabiliti (approvazione del responsabile della ST);
- **Manutenzioni regolari, pianificate e registrate:**
  - Intervalli temporali definiti in base ad un'analisi di rischio e alle istruzioni del produttore;
  - Sorveglianza su attività di controllo svolte da esterni;
  - Rimozione dall'area di lavoro di macchine fuori uso/in manutenzione;
  - Autorizzazione prima dell'uso (in seguito, ad es., a riparazioni) e definizione della persona responsabile al rilascio + doppio controllo sui rapporti di calibrazione/manutenzione.



- **Sistemi di sicurezza ed accesso controllato** (es. freezer chiuso a chiave – definizione responsabilità)

- **Integrità delle informazioni** (es: password per sistema congelatori non condivise e non evidenti, diversi livelli di accesso, tracciabilità di ogni azione)



- **Libro macchina (logbook) o similare** per registrare ogni attività (es.: manutenzione straordinaria, pulizia etc) / vicinanza all'equipment
- **Presenza di istruzioni operative specifiche** per ogni singola apparecchiatura

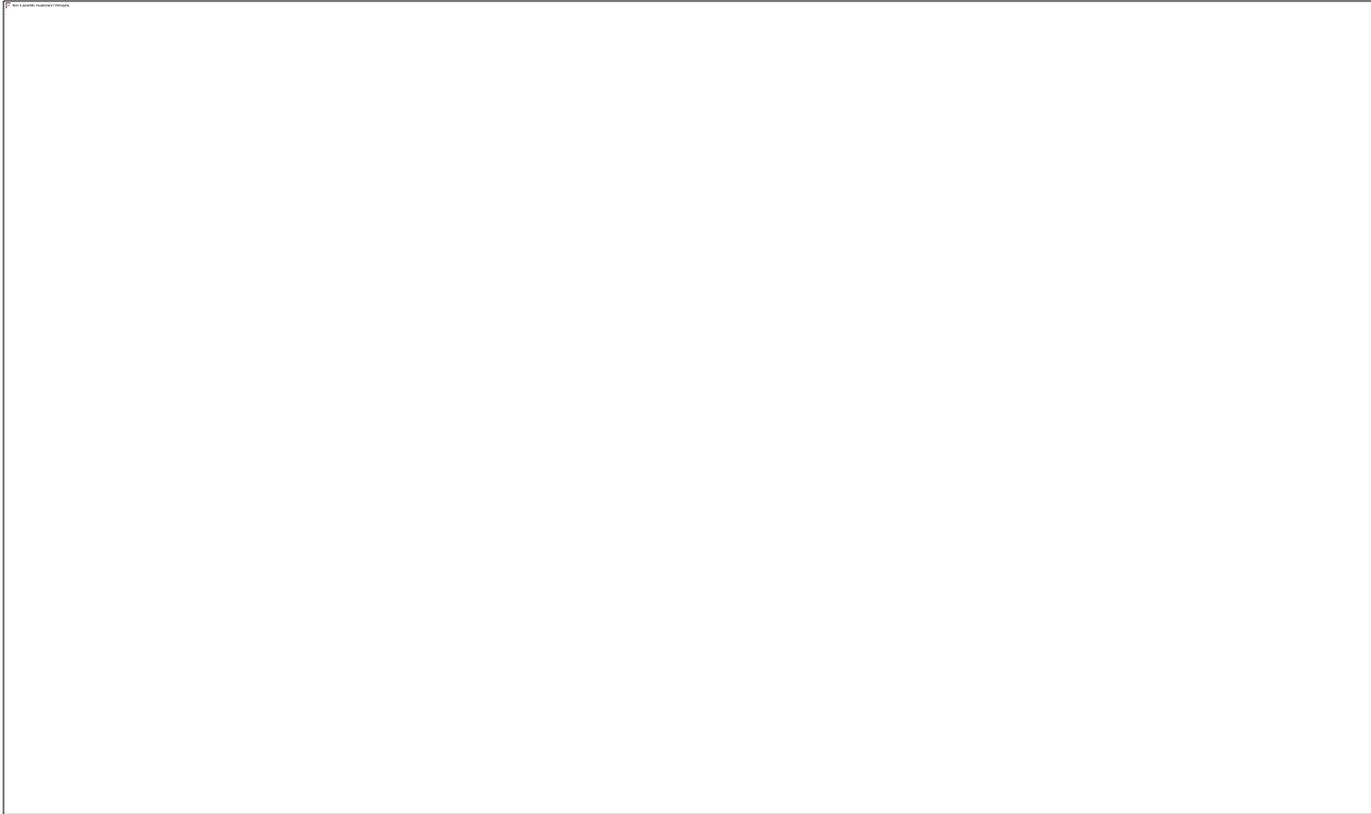
## ***Equipment Maintenance Log***

Name of equipment		Manufacturer's contact details	
Label		Date of purchase	
Serial number		Person responsible for equipment	
Manufacturer		Date put into service	

Date	Maintenance Description	Maintenance performed by	Date of validation before put into service	Validation performed by	Next maintenance planned on (Date)	Remarks
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	
/ /			/ /		/ /	



- **Assicurazione Data Integrity** (tracciabilità delle operazioni ed accessi controllati ai sistemi di gestione della T ed U).



## Sistema documentato per:

- **Identificazione univoca di ogni apparecchiatura;**
- **Inserimento in inventari tecnici (VMP);**
- **Soluzioni per rendere riconoscibile lo stato di ogni apparecchiatura** (in uso, in manutenzione, sporco/pulito, in qualifica);
- **Attività da svolgere in caso di malfunzionamenti/guasti**, compreso controllo finale e registrazione delle attività;
- **Gestione allarmi** (definizione responsabilità);
- **Attivazione piani per evacuazione unità contenute in apparecchiature guaste.**

**N.B.: Rintracciabilità di tutte le informazioni!**

# Condizioni di conservazione delle unità di sangue ed emocomponenti

**Specifiche per la conservazione di ogni tipologia di emocomponente:**

**PLASMA fresco congelato per frazionamento:** Fare riferimento alla monografia 0853 della Ph. Eur.:

-Se ottenuto da plasmaferesi o sangue intero, plasma indicato per **recupero di proteine labili** deve essere congelato entro 24 h dalla raccolta in condizioni validate che assicurino che il cuore di ogni unità di plasma raggiunga una *T di -25°C entro 12 h*;

-Se ottenuto da plasmaferesi, plasma indicato per **recupero di proteine non labili** deve essere congelato entro 24 h dalla raccolta in camera a -20°C;

-Se ottenuto da sangue intero ed inteso per **recupero di proteine non labili** deve essere congelato entro 72 h dalla raccolta in camera a -20°C.

Per gli altri emocomponenti, fare riferimento a quanto riportato in «*Gazzetta Ufficiale – Decreto 2 Novembre 2015*».

**N.B.: Le condizioni di conservazione temporanea delle unità di sangue/plasma e dei campioni biologici appena raccolti (che, per esempio, può avvenire in un'area della sala prelievi) devono essere convalidate.**

Es: plasma separato da sangue intero può essere raffreddato immediatamente dopo la donazione tramite sistemi validati per mantenere la T tra 20°C e 24°C per massimo 24h – *Council Guide 20° Edition*.

Anche le informazioni relative allo stoccaggio temporaneo devono essere registrate e gli ambienti per la conservazione temporanea devono essere climatizzati e le condizioni di temperatura devono essere verificate.

Nel caso in cui la temperatura dell'area dedicata alla conservazione temporanea (in sala prelievi o in altra area all'interno della ST) non rientri nel range previsto, le unità possono essere trasferite in altra area idonea (ad es., direttamente nel pulmino adibito al trasporto delle sacche al SIT, il quale può consentire la conservazione a temperatura controllata e tracciata).

- **Convalida delle condizioni di conservazione (conformi a normativa vigente) e monitoraggio;**
- **Regolamentazione gestione unità scadute/anomale per utilizzo;**
- **Rotazione scorte emocomponenti** (anche in funzione della scadenza) tramite software validato che preveda frequenti controlli ed impedisca la distribuzione di tutti gli emocomponenti non idonei al rilascio.
  - Impostazione allerta per approssimazione a data di scadenza;
  - Tracciabilità destinazione di ogni emocomponente.
- **Gestione inventario.**

**N.B.: Tutti i processi devono rispettare condizioni specifiche per singolo emocomponente ed ogni processo di conservazione/apparecchiatura usata per lo stoccaggio deve essere convalidato/a ed ogni attività deve essere sempre documentata e tracciata.**

# GESTIONE MATERIALI

L'applicazione delle GPGs è fondamentale anche nella gestione dei materiali impiegati.

In tal senso, è fondamentale:

- Una corretta acquisizione dei materiali - definizione delle specifiche qualitative di materiali e reagenti;
- Un'adeguata caratterizzazione e gestione delle aree per lo stoccaggio;
- Una corretta caratterizzazione e gestione delle apparecchiature impiegate per lo stoccaggio;
- Un corretto rilascio ed utilizzo dei materiali e reagenti.



**GRIFOLS**

# Acquisizione materiali

- **Sistema documentato per la qualificazione dei fornitori e per l'acquisto dei materiali che preveda:**
  - Definizione requisiti specifici da soddisfare e criteri di accettabilità (specifiche qualitative) + definizioni responsabilità (in contratti scritti);
  - Effettuazione di verifiche preliminari;
  - Acquisizione di certificati di conformità per ogni nuovo lotto di materiale critico (es: sacche sterili per la raccolta, soluzioni anticoagulanti, reagenti, aghi) con presenza delle informazioni minime richieste (tipologia materiale, produttore, requisiti cogenti, conferma di sterilità ed apirogenicità) + Tracciabilità lotto;
  - Monitoraggio continuo dei fornitori e dei materiali;
  - Rilascio dei materiali critici da parte di persone autorizzate + controllo visivo prima dell'uso.

- Sistema di controllo dei cambiamenti

## Cambio kit di raccolta



Possibile impatto: diversi documenti implicati (es, diverse schede di prodotto), nuove necessità di magazzino, cambio di T di stoccaggio, diverso congelamento, diversi tempi di consegna, cambi negli scompositori, diverso codice nel sistema informatico, nuovi requisiti per il certificato di conformità, necessità di riconvalida, diverso confezionamento etc.

# Gestione e caratterizzazione delle aree di stoccaggio dei materiali – valutazione dei rischi

- Idoneità ad agevolare interventi di manutenzione, controllo, pulizia, sanificazione;
- Accesso controllato;
- Corretta illuminazione, ventilazione, T ed U + monitoraggio condizioni ambientali;
- Aree specifiche per materiali puliti/sporchi/rifiuti biologici;
- Status materiale definito (es, quarantena, bloccato, libero etc) + separazione fisica o informatica;
- Aree di carico/scarico: garanzia di protezione dei materiali, aree separate per ricezione e stoccaggio;
- Aree specifiche per smaltimento rifiuti/materiale monouso.

**N.B.: Definizione responsabilità e documentazione delle attività!**

# Gestione e caratterizzazione delle apparecchiature usate per la conservazione dei materiali

- **Dotazioni commisurate al tipo e volume delle prestazioni erogate;**
- **Idoneità a garantire facilità operazioni pulizie** (es., apparecchiature non attaccate al muro);
- **Sistema documentato per la gestione delle apparecchiature:**
  - Identificazione univoca + creazione inventari tecnici
  - Qualifica iniziale
  - Attività periodiche di controllo, manutenzione, pulizia, calibrazione in riferimento a piani specifici + loro registrazione e sorveglianza - logbook

- **Status disponibile**
- **Procedure per tutte le operazioni** (pulizia inclusa)
- **Autorizzazione al rilascio prima dell'uso** a seguito di manutenzioni
- **Doppio controllo** sui rapporti di manutenzione e calibrazione
- **Controllo dei cambiamenti** – valutazione necessità di riconvalida
- **Attività in caso di guasti** + piano di emergenza

**N.B: Rintracciabilità informazioni!**

# Controllo e rilascio dei materiali e reagenti

- Sistema documentato per il controllo (compreso campionamento) + rilascio;
- Registrazione certificato di conformità e numero di lotto per ogni nuovo lotto di materiale sterile (operazioni atte a dimostrare la conformità del nuovo lotto – definizione criteri accettabilità – compilazione checklist dedicata per i controlli in ingresso);
- Gestione scadenza (es, riportare data di apertura/preparazione sulle soluzioni e valutare massimo tempo di apertura);
- Informazioni minime (es, per sacche: nome ed indirizzo produttore, nome della sacca/materiale plastico, nome-composizione-volume della soluzione anticoagulante, numero di lotto).

## Stoccaggio dei materiali e reagenti

- Conservazione in base a specifiche definite e condizioni controllate;
- Rotazione delle scorte (inclusi controlli del sistema);
- Segregazione in aree dedicate;
- Chiara identificazione dello stato dei materiali e gestione dell'inventario.



## **In conclusione, i requisiti più critici da rispettare per un'adeguata conservazione di sangue/emocomponenti/strumenti/reagenti sono:**

- Corretta caratterizzazione/gestione/identificazione delle aree ed apparecchiature
- Adeguata manutenzione/pulizia
- Qualifica/calibrazione
- Tracciabilità e documentazione delle informazioni – Doppio controllo
- Definizione delle responsabilità
- Convalida (aree, apparecchiature, condizioni e processi di conservazione)
- Garanzia di mantenimento delle specifiche
- Analisi di rischio

# Questions and answers

Q&A

