



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

VALIDAZIONE DEL PROCESSO DI TRASPORTO PER
DISPOSITIVI BIOMEDICALI: IL CASO DELL'AZIENDA
LSM-MED

VALIDATION OF THE TRANSPORT PROCESS FOR
BIOMEDICAL DEVICES: THE CASE OF LSM-MED
COMPANY

Relatore:

Dott. Ing. Micaela Morettini

Rapporto Finale di:

Chiara Rossi

Correlatori:

Dott. Luca Pagliarani

Anno Accademico 2021/2022

ABSTRACT

Il processo di trasporto è uno dei processi speciali che riguarda i dispositivi biomedicali e come tale, necessita di essere sottoposto a validazione. Tale processo, che nel caso specifico di interesse è quello dell'azienda LSM-MED, prevede il trasferimento dei prodotti, provvisti di confezionamento primario e secondario, dall'azienda al fornitore del servizio di sterilizzazione ed una volta rientrati, nuovamente dall'azienda al cliente finale. Lo scopo dello studio è verificare che durante il processo di trasporto i dispositivi non subiscano alcun tipo danneggiamento che potrebbe comprometterne la sterilità e l'integrità.

Per garantire il rispetto delle normative applicabili, il lavoro è stato organizzato in modo da progettare, realizzare e ottimizzare la validazione del processo di trasporto, conformemente alle norme e alla documentazione interna del Sistema di Gestione della Qualità di LSM-MED. Così facendo, si sono analizzate le tipologie di unità di spedizione disponibili e i diversi packaging primari e secondari dei prodotti, in modo tale da avere una visione completa degli aspetti da considerare per la validazione. Successivamente si è valutato il miglior approccio da adottare per questo caso specifico. La scelta di un approccio basato sulla ricerca di un "worst-case" di processo e un "worst-case" di prodotto ha permesso di identificare le condizioni peggiori in termini di trasporto, unità di spedizione e prodotto (peso, caratteristiche geometriche e superficiali), tali che se vengono soddisfatte, allora lo saranno anche tutte le altre.

Lo svolgimento della validazione del processo di trasporto prevede in un primo momento la riproduzione delle condizioni peggiori di trasporto in laboratorio attraverso la simulazione di vibrazioni, movimentazioni, pressioni, vuoti, urti e cadute a cui è sottoposta la merce durante la spedizione. È stato compito di LSM-MED scegliere quale ciclo di simulazione applicare alle unità di spedizione. In un secondo momento l'effettuazione di test permetterà di identificare eventuali problematiche sui packaging e sui prodotti contenutivi indotte dalla sequenza di prove effettuate sulle unità di spedizione. Anche la scelta dei test da effettuare è stata affidata a LSM-MED.

Questa prima parte di studio si è conclusa con la redazione di un protocollo, un documento che stabilisce in che modo viene condotta una validazione, ne comprende i parametri di prova, le caratteristiche dei prodotti, le attrezzature di produzione e i punti di decisione su ciò che costituisce i risultati di accettabilità dei test.

In seguito, si sono applicate al caso in esame tutte le considerazioni sopra descritte: si è scelto a quali confezionamenti rivolgere la validazione, si è individuato il worst-case di processo attraverso l'analisi degli astucci in uso in LSM-MED e la realizzazione degli impaccamenti peggiori delle unità di spedizione, per poi procedere con la determinazione del worst-case di prodotto, avvenuta a seguito di

un'analisi del peso e delle caratteristiche geometriche e superficiali di tutti i prodotti facenti parte del portafoglio di LSM-MED.

Una volta individuati tutti gli aspetti necessari per procedere con la validazione si sono realizzate le unità di spedizione, sono state inviate al laboratorio responsabile dello svolgimento della simulazione e una volta rientrate sono state sottoposte ai test di validazione direttamente in LSM-MED. Tutti i test hanno dimostrato la totale conformità dei prodotti e dei loro packaging, evidenza che ha permesso di dichiarare raggiunto lo scopo della validazione.

Anche quest'ultima parte di studio si è conclusa con la redazione di documenti, in particolare di un razionale e un rapporto finale di validazione. Il primo contiene i processi logici e le evidenze a supporto di decisioni prese, mentre il secondo i risultati dei test effettuati.

INDICE

INTRODUZIONE	I
1. DESCRIZIONE DEL CONTESTO OPERATIVO: L'AZIENDA LSM-MED	1
1.1 Profilo dell'azienda LSM-MED	1
1.2 Descrizione dei processi speciali	2
1.3 Descrizione del processo di trasporto	3
1.4 Riferimenti normativi	4
1.5 Scopo del progetto	5
2. PROTOCOLLO DI VALIDAZIONE	6
2.1 Studio normative e standard di riferimento	6
2.2 Inquadramento del Sistema Gestione Qualità dell'azienda	7
2.3 Analisi delle tipologie delle unità di spedizione	8
2.3.1 Sterilizzazione a Raggi Gamma	8
2.3.2 Sterilizzazione a EtO	9
2.4 Descrizione packaging primario e secondario	9
2.5 Tipologie di prodotti di LSM-MED	10
2.6 Approccio alla validazione	11
2.6.1 Definizione del worst-case di processo.....	11
2.6.2 Definizione del worst-case di prodotto	12
2.6.3 Considerazione sui worst-case.....	13
2.7 Simulazione del trasporto	13
2.7.1 Sequenza e descrizione delle prove del ciclo 13	14
2.8 Test di validazione	19
2.9 Redazione del protocollo	20
3. ATTIVITÀ DI VALIDAZIONE PER UNITÀ DI SPEDIZIONE DI PRODOTTI CONFEZIONATI IN DOPPIO TYVEK	22
3.1 Applicabilità del lavoro di tesi	22
3.2 Individuazione del worst-case di processo	22

3.2.1	<i>Astucci in uso in LSM-MED</i>	22
3.2.2	<i>Realizzazione degli impacchettamenti peggiori delle SSU</i>	23
3.3	<i>Scelta del worst-case di prodotto</i>	28
3.3.1	<i>Prodotti Gamma</i>	31
3.3.2	<i>Prodotti EtO</i>	34
3.4	<i>Realizzazione delle unità di spedizione</i>	36
3.5	<i>Laboratorio</i>	39
3.5.1	<i>Compilazione delle specifiche tecniche</i>	39
3.6	<i>Test di validazione</i>	40
3.6.1	<i>Test visivo</i>	40
3.6.2	<i>Dye Penetration</i>	43
3.7	<i>Redazione del rationale</i>	47
3.8	<i>Redazione del rapporto finale di validazione</i>	47
CONCLUSIONE		II
Bibliografia		III
Ringraziamenti		V

INTRODUZIONE

Il presente lavoro di tesi si incentra sulla validazione di dispositivi biomedicali presso l'azienda LSM-MED, la quale si occupa non solo di progettare, produrre, fornire assistenza e immettere sul mercato a proprio nome dispositivi medici impiantabili e strumentari chirurgici per ortopedia e traumatologia, nonché di dispositivi medici non attivi per il prelievo e l'infusione di tessuto adiposo, ma anche di lavorazioni meccaniche, stampaggio ad iniezione e a compressione, lavaggio, e confezionamento per conto terzi, realizzando anche dispositivi medici personalizzati secondo le specifiche del cliente.

Ma perché la necessità di validare tale processo? Come imposto dalla UNI EN ISO 13485, ogni azienda che produce e si occupa di dispositivi biomedicali è tenuta a validare ogni processo produttivo che ha impatto sulla qualità del prodotto, come quello del lavaggio, di sterilizzazione, di confezionamento e di trasporto stesso. Tuttavia, poiché LSM-MED non aveva una procedura di validazione del processo di trasporto, reputata obsoleta, si è ritenuto necessario svolgere uno studio per soddisfare al meglio questo requisito. È da questi fattori che nasce l'importanza di tutto il lavoro svolto.

Il lavoro si è basato sulla preparazione, la progettazione e lo svolgimento delle attività operative necessarie per completare correttamente la validazione del processo di trasporto. Tutto questo è stato possibile grazie innanzitutto allo studio di tutte le normative e le procedure necessarie all'esecuzione della validazione di un processo speciale relativo a dispositivi medici di ogni tipo. Successivamente, grazie all'applicazione pratica delle conoscenze teoriche è stato possibile trovare la soluzione più adeguata a impostare il lavoro in modo efficace. Con quanto appena detto, per procedere alla validazione si è definito l'approccio sul quale ci si sarebbe dovuti basare, il piano di lavoro e le tempistiche entro le quali portare a termine le varie fasi della validazione.

In questa tesi non saranno riportati solo i passaggi svolti, ma anche i ragionamenti che hanno portato ad effettuare determinate scelte piuttosto che altre, andando ad evidenziare in maniera marcata quello che è il ruolo dell'ingegnere biomedico, ovvero quello di impostare il proprio lavoro e quello di altri tramite ragionamenti basati su conoscenze teoriche e scientifiche.

E qual è lo scopo di tale validazione? La validazione del processo di trasporto ha lo scopo di dimostrare che tutti i prodotti, assieme ai loro confezionamenti, risultino integri e conformi a quanto richiesto dalle normative anche a seguito della loro esposizione a tutti quei fattori previsti durante un ordinario ciclo di trasporto, che potrebbero danneggiarne l'integrità. In questo modo si vuole dare evidenza scientifica che i dispositivi che arrivano in sala operatoria per essere utilizzati su pazienti siano perfettamente sterili e perfettamente integri, condizioni necessarie affinché svolgano il loro lavoro in maniera adeguata senza mettere a rischio la salute del paziente stesso.

1. DESCRIZIONE DEL CONTESTO OPERATIVO: L'AZIENDA

LSM-MED

1.1 Profilo dell'azienda LSM-MED

La storia di LSM-MED inizia nel 1978, quando a Rimini nasce Hit Medica srl, una società distributrice di rinomate aziende straniere produttrici di protesi, mezzi di sintesi e strumentari per ortopedia e traumatologia. Inizialmente attiva in alcune regioni dell'Italia centrale, a partire dal 1985 Hit Medica ha ampliato la propria attività producendo dispositivi medici impiantabili, strumentari specializzati per l'applicazione di tali dispositivi, strumenti chirurgici in genere e materiale per sala gessi, tutti a proprio marchio. Grazie a questo sviluppo, la società ha iniziato a operare su scala nazionale, collaborando con agenti diretti e rivenditori esclusivi, sia locali che stranieri. In questo modo Hit Medica ha acquisito una solida esperienza nei settori della progettazione, della gestione dei rapporti con il cliente e nell'amministrazione.

Nel 1993, a seguito del cambiamento indotto dalla scelta di divenire fabbricante di dispositivi medici, Hit Medica srl decide di fondare altre due aziende: Osteomedik s.a., con sede a Dogana, nella Repubblica di San Marino, e Osteotechnics srl, con sede a Forlì.

Nella prima si sono realizzati gli impianti per il lavaggio dei prodotti, la camera bianca per il confezionamento in ambiente a contaminazione controllata ed ambienti per il confezionamento standard; inoltre, sono state gestite le attività per la sterilizzazione dei dispositivi medici presso fornitori esterni all'azienda stessa.

La seconda, invece, è stata la sede di produzione principale, dove la maggior parte dei dispositivi medici commercializzati da Hit Medica sono stati prodotti. Nel corso degli anni, l'azienda ha ampliato la propria gamma di prodotti ortopedici specializzandosi in particolare nel settore della traumatologia, della chirurgia della mano e del piede, rimanendo pur sempre impegnata nella ricerca di procedure innovative per dare al cliente la possibilità di scegliere la migliore soluzione chirurgica per ogni paziente.

Nel mese di aprile 2008 il gruppo Hit Medica è stato acquisito da LimaCorporate S.p.A., divenendo così parte integrante del gruppo Lima, multinazionale italiana con sede principale a Villanova di San Daniele del Friuli, che opera da oltre 60 anni nel settore medicale producendo protesi impiantabili sostitutive delle articolazioni ossee per ginocchio, anca, spalla e articolazioni minori; con l'acquisizione di Hit Medica, Lima ha potuto ampliare la sua gamma di prodotti relativi alla traumatologia.

Nel 2009, le tre società, ovvero Hit Medica srl, Osteomedik s.a. e Osteotechnics srl, sono state unificate in un'unica azienda dal nome Hit Medica s.a., che ha avuto una nuova e unica sede nella Repubblica di San Marino. Questa riorganizzazione è stata avviata da LimaCorporate con l'obiettivo di rendere evidente al mercato la completa integrazione dell'azienda nel gruppo Lima.

Nel 2015, la ragione sociale di Hit Medica s.a. è stata cambiata in Lima Sm S.p.A. Successivamente, nell'ottobre 2018, LimaCorporate ha deciso di avviare la liquidazione di Lima SM e di cedere le risorse e i beni necessari per la prosecuzione delle attività svolte per la casa madre (lavaggi e confezionamenti, stampaggio ad iniezione e a compressione di biopolimeri), nonché i fascicoli tecnici relativi ai prodotti di traumatologia di Lima SM, a LSM-MED Srl, società appartenente al gruppo Leghe Leggere Lavorate.

Leghe Leggere Lavorate è un'azienda che dal 1951 si occupa della lavorazione di minuterie metalliche e che si è specializzata nella produzione di particolari meccanici ad alto contenuto tecnologico. L'acquisizione delle risorse di Lima Sm e la creazione di LSM-MED ha consentito a Leghe Leggere Lavorate di creare due aziende perfettamente integrate in grado di migliorare i servizi offerti ai clienti e di competere efficacemente nel mercato della traumatologia.

Ad oggi, LSM-MED non solo si dedica alla progettazione, produzione, assistenza e immissione sul mercato a proprio nome di dispositivi medici impiantabili e strumentari chirurgici per ortopedia e traumatologia, nonché di dispositivi medici non attivi per il prelievo e l'infusione di tessuto adiposo, ma si occupa anche di lavorazioni meccaniche, stampaggio ad iniezione e a compressione, lavaggio, e confezionamento per conto terzi, realizzando anche dispositivi medici personalizzati secondo le specifiche del cliente. In relazione alle attività svolte, l'azienda, in conformità con i requisiti di legge, agisce sia come distributore dei dispositivi che produce, sia come fornitore di lavorazioni a disegno.

1.2 Descrizione dei processi speciali

In conformità alla normativa di riferimento UNI EN ISO 13485 [1], il sistema gestione qualità di LSM-MED dispone di una procedura interna denominata PGQ C-75-3 [2], relativa alla validazione dei processi di produzione. Tale procedura prevede che un processo produttivo risulti soggetto a validazione qualora si verificano almeno una delle seguenti situazioni: il risultato del processo non può essere completamente verificato con misurazioni o monitoraggi successivi e le eventuali carenze si possono manifestare solo con l'utilizzo del prodotto, oppure non risulta economicamente vantaggioso procedere a una verifica unitaria del risultato generato dal processo e si intende pertanto introdurre un controllo campionario.

In accordo con le procedure di gestione della qualità di LSM-MED, è presente in azienda un Responsabile Validazioni che si occupa di valutare la necessità dei processi produttivi interni ed esterni, sia già esistenti che di nuova introduzione, ad essere sottoposti a validazione o rivalidazione. Alcuni esempi di processi, oltre a quello di trasporto, che necessitano di una validazione sono i processi di:

- Confezionamento
- Lavaggio
- Gestione della Clean Room
- Sterilizzazione
- Anodizzazione
- Marcatura
- Stampaggio a compressione (DCM)
- Stampaggio ad iniezione, etc.

Per tutti questi processi il Responsabile delle Validazioni, con la collaborazione delle funzioni aziendali competenti, compie un'analisi dettagliata del processo valutando i punti critici e definendo una serie di attività per mantenerne il controllo.

1.3 Descrizione del processo di trasporto

Il processo di trasporto consiste nel trasferimento di dispositivi medici dall'azienda LSM-MED al fornitore del servizio di sterilizzazione ed una volta rientrati, nuovamente da LSM-MED al cliente finale. I dispositivi coinvolti in tale processo sono provvisti di confezionamento primario, confezionamento secondario e sono riposti all'interno delle unità di spedizione.

I fattori da tenere in considerazione per la validazione del processo di trasporto e le variabili che possono influenzarlo sono schematicamente rappresentate come segue nella figura 1:

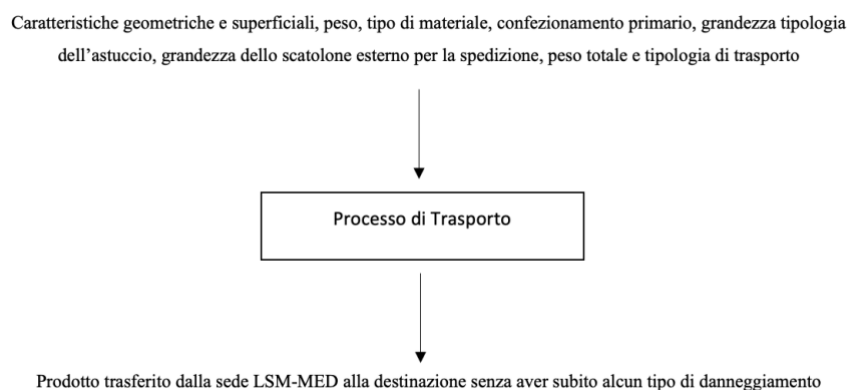


Figura 1: fattori e variabili del processo di trasporto

1.4 Riferimenti normativi

Il Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici o MDR (Medical Devices Regulation) [3] è la normativa europea che stabilisce i requisiti e le procedure per la commercializzazione e la messa a disposizione o messa in servizio dei dispositivi medici all'interno del mercato europeo. Essa definisce le regole e i vincoli che tutti i fabbricanti e i distributori di tali dispositivi devono rispettare al fine di immetterli sul mercato europeo.

L'articolo 10 comma 9 dell'MDR, tratta il Sistema di gestione della Qualità delle aziende produttrici di tali dispositivi, dichiarando che: “i fabbricanti provvedono a che siano predisposte le procedure necessarie affinché la produzione in serie continui a essere conforme alle prescrizioni del presente regolamento. Le modifiche della progettazione o delle caratteristiche del dispositivo, nonché le modifiche delle norme armonizzate o delle specifiche comuni (SC) in riferimento a cui è dichiarata la conformità di un dispositivo devono essere tenute in debita considerazione in maniera opportuna e tempestiva. I fabbricanti di dispositivi diversi dai dispositivi oggetto di indagine provvedono a istituire, documentare, applicare, mantenere, aggiornare e migliorare costantemente un sistema di gestione della qualità che garantisca la conformità al presente regolamento nella maniera più efficace e in modo proporzionato alla classe di rischio e alla tipologia di dispositivo.

Il sistema di gestione della qualità riguarda tutte le parti e gli elementi dell'organizzazione del fabbricante che si occupano della qualità di processi, procedure e dispositivi. Esso disciplina la struttura, le competenze, le procedure, i processi e le risorse gestionali richiesti per attuare i principi e le azioni necessari a conseguire il rispetto delle disposizioni del presente regolamento.” [3]

In conformità all'MDR [3], a livello europeo è stato adottato come schema di certificazione la UNI EN ISO 13485 [1], che rappresenta la norma internazionale universalmente riconosciuta dai sistemi di gestione qualità di qualsiasi organizzazione che si occupi di progettare, sviluppare, produrre, installare dispositivi medici, nonché di effettuare tutti i servizi ad essi correlati. La validazione del processo di trasporto è stata eseguita in conformità ad essa.

La sezione 7.5.6 della norma richiede la validazione dei processi per la produzione e l'erogazione dei servizi, il che implica che ogni azienda che produce dispositivi biomedicali deve eseguire tale validazione al fine di garantire il rispetto dei requisiti normativi e l'efficacia del processo stesso. Essa, infatti riporta: “L'organizzazione deve convalidare ogni processo riguardante la produzione e la fornitura di servizi in cui l'output risultante non può essere verificato o non viene verificato successivamente mediante monitoraggio o misurazione e, di conseguenza, le carenze diventano evidenti solo dopo che il prodotto è in uso o il servizio è stato fornito.

La validazione deve dimostrare l'abilità del processo di ottenere i risultati pianificati in modo coerente e l'organizzazione deve documentare le procedure per la validazione del processo, comprendendo:

- a) I criteri definiti per la revisione e l'approvazione dei processi;
- b) La qualifica delle attrezzature e del personale;
- c) L'uso di metodi, procedure e criteri di accettazione specifici;
- d) Se previste, tecniche statistiche con la giustificazione per le dimensioni del campionamento;
- e) I requisiti per i registri;
- f) La rivalidazione, compresi i criteri per la rivalidazione stessa;
- g) L'approvazione delle modifiche ai processi.” [1].

1.5 Scopo del progetto

Lo scopo di questo studio è stato quello di progettare, realizzare e razionalizzare la validazione del processo di trasporto dei dispositivi medici di LSM-MED in accordo a quanto richiesto dalle normative di riferimento precedentemente illustrate e alla documentazione interna del Sistema di Gestione Qualità (SGQ) di LSM-MED. Per raggiungere tale obiettivo il lavoro è stato diviso in tre fasi: preparazione, progettazione e attività operative.

Inizialmente è stato necessario documentarsi riguardo agli standard internazionali e le normative che hanno impatto sul processo di trasporto per aziende produttrici di dispositivi medici, selezionandone il contenuto sulla base dell'applicabilità al progetto oggetto del presente lavoro di tirocinio/tesi.

Successivamente, grazie alla formazione da parte del personale di LSM-MED riguardo le procedure e le istruzioni operative del SGQ, è stato possibile inserire correttamente il lavoro svolto all'interno delle pratiche lavorative aziendali; un altro processo fondamentale è consistito nel visionare i processi produttivi aziendali che influenzano il processo di trasporto e la realizzazione della corrispondente validazione.

A seguito dell'acquisizione di tali informazioni e competenze, è stato possibile iniziare la progettazione della validazione, valutando le varie metodologie possibili di approccio ad essa, analizzando le tipologie di unità di spedizione, di confezionamento e sterilizzazione di prodotto da sottoporre a validazione e definendo quali analisi e test devono essere eseguiti per verificare l'efficacia del processo, riportando ogni scelta operativa all'interno di un protocollo da me redatto.

Infine, è stata organizzata l'esecuzione delle prove presso laboratori esterni, eseguendo in prima persona alcuni dei test di validazione del processo previsti dal protocollo e razionalizzando le scelte fatte per la validazione in esame compilando un rationale di validazione. I risultati ottenuti hanno permesso di dichiarare o meno la conformità del processo di trasporto e quindi il successo o meno della validazione.

2. PROTOCOLLO DI VALIDAZIONE

2.1 Studio normative e standard di riferimento

La prima attività svolta durante il tirocinio è stata incentrata sullo studio delle normative e degli standard di riferimento, la cui conoscenza era necessaria per la progettazione ed esecuzione di una validazione. Grazie ai documenti forniti dall'azienda, è stato possibile studiare la UNI EN ISO 13485 [1] sopra citata, per poi effettuare una ricerca relativa alle norme che si occupano della validazione dei processi di trasporto e a quelle utili per apprendere le modalità di scrittura di un protocollo di validazione. Fra le più importanti per lo sviluppo della validazione del processo di trasporto sono state individuate: l'ASTM D4169-22 (Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems) [4], l'ASTM F1886/F1886-M (Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection) [5] e l'ASTM F1929-15 (Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration) [6].

L'ASTM D4169-22 [4], ovvero la pratica standard per il test delle prestazioni di container e sistemi di spedizione, è la norma su cui si è basato la maggior parte del lavoro. Essa fornisce indicazioni riguardo alla simulazione delle condizioni di trasporto e manipolazione delle merci, al fine di verificare la capacità dei materiali di proteggere i prodotti contenuti nell'imballaggio durante il ciclo di simulazione. Nella norma sono anche riportati diversi cicli di simulazione, ognuno specifico per una particolare modalità di trasporto, che sono a loro volta costituiti da diverse prove (o moduli), ciascuno caratterizzato da un proprio standard che definisce le modalità di esecuzione delle prove.

L'ASTM F1886/F1886-M [5] fornisce un metodo di prova standard finalizzato a determinare l'integrità delle saldature del packaging dei dispositivi medici tramite ispezione visiva. L'esecuzione di questo test è prevista solo dopo che le saldature dei confezionamenti sono state sottoposte a specifiche condizioni, nel caso in esame a tutte quelle relative a un trasporto. L'obiettivo della prova è quello di valutare la capacità delle saldature di mantenere la sterilità dei prodotti contenuti all'interno dei confezionamenti anche in condizioni di stress.

Infine, la norma ASTM F1929 [6] rappresenta un metodo di prova standard per la rilevazione delle perdite di tenuta da parte delle saldature nei confezionamenti medici porosi tramite l'iniezione di un apposito inchiostro. L'esecuzione di questo test è utile per l'individuazione di eventuali danni causati dal processo di trasporto che potrebbero compromettere la sterilità dei prodotti contenuti nel confezionamento.

2.2 Inquadramento del Sistema Gestione Qualità dell'azienda

In secondo luogo, attraverso lo studio della documentazione aziendale di LSM-MED è stato possibile realizzare un protocollo di validazione correttamente inserito nel Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) dell'azienda.

Il SGQ di LSM-MED, in linea con quanto richiesto dalla UNI EN ISO 13485 [1], è composto da documenti strutturati in modo piramidale:

- Il “Manuale” del SGQ, redatto dal Responsabile Qualità, descrive la struttura del SGQ in accordo alle norme di riferimento e il suo scopo, riporta al suo interno una descrizione dell'azienda, dei prodotti di cui si occupa e del ruolo dell'organizzazione, le fasi produttive svolte internamente e quelle affidate a fornitori, la documentazione che compone il SGQ e coloro a cui sono affidate le responsabilità. A questo documento sono allegati la “Politica della Qualità”, la “Mappa dei Processi” e la “Tabella di Correlazione Processi-Procedure”.

In particolare, gli ultimi due documenti sopra citati sono stati utili nell'individuazione del processo di trasporto tra quelli aziendali, nella comprensione di quali fossero i processi ad esso collegati, da quali è influito e su quali incide e nell'identificazione delle procedure del SGQ che gestiscono tali processi.

- Le “Procedure” (PGQ) illustrano singolarmente ogni processo aziendale, le relative responsabilità e le modalità operative per la loro esecuzione, fornendo nel loro insieme una descrizione completa dell'organizzazione aziendale.

Per eseguire l'attività di tirocinio, è stato fondamentale basarsi sulla PGQ-C-42-1 [7] e sulla PGQ-C-75-3 [2]. La prima gestisce il processo di redazione dei documenti della qualità e il suo scopo è quello di fornire gli strumenti necessari per poter compilare un protocollo di validazione strutturalmente in linea con la documentazione di LSM-MED, individuarne le modalità di redazione, verifica ed approvazione. La seconda invece, gestisce il processo di validazione dei processi di produzione. La PGQ-C-75-3 [2] non solo si occupa di identificare i processi interni ed esterni dell'azienda soggetti a validazione, ma definisce anche le modalità di gestione e di controllo degli stessi, nonché le regole di validazione e le relative responsabilità.

- Le “Istruzioni operative” vengono utilizzate per descrivere nel dettaglio le singole attività di uno specifico processo aziendale, precisando lo scopo, le modalità di esecuzione e le responsabilità.
- I “Moduli”, una volta compilati, costituiscono le registrazioni di qualità, fornendo evidenza del rispetto dei requisiti fissati per un determinato processo.

- Infine, i “Razionali” vengono redatti allo scopo di registrare i processi logici e le evidenze a supporto delle decisioni prese all’interno dell’organizzazione.

2.3 Analisi delle tipologie delle unità di spedizione

Dopo aver studiato le norme necessarie e appropriate per procedere con la validazione del processo, ho eseguito un’analisi sui trasporti e sulle unità di spedizione utilizzate durante gli stessi.

Esistono due macro-tipologie di trasporto, quella rivolta al cliente finale e quella specifica per i processi di sterilizzazione: nel primo caso, ho verificato con i responsabili di magazzino, che le unità di spedizione possono essere di varia tipologia, non sono standardizzate. Nel secondo caso, le unità di spedizione in sterilizzazione (SSU: Standard Sterilization Unit), hanno invece volumi e densità vincolati, in quanto i due processi di sterilizzazione utilizzati da LSM-MED per i propri prodotti soggetti a validazione. In particolare, la SSU del processo di sterilizzazione che avviene a Raggi Gamma è un cartone che prende il nome di “Type A” e possiede dimensioni interne pari a 43,3x53,5x21,2 cm, mentre quella destinata alla sterilizzazione mediante EtO ha dimensioni 60x40x40 cm.

2.3.1 Sterilizzazione a Raggi Gamma

La sterilizzazione a raggi gamma è un processo che ha il fine di eliminare i microrganismi presenti nei dispositivi medici attraverso l’utilizzo di radiazioni ionizzanti ad alta energia.

La procedura utilizzata per questo tipo di sterilizzazione prevede il posizionamento dei dispositivi medici contenuti nella loro SSU all’interno di una camera di irradiazione e l’esposizione di questi ultimi a una sorgente di Raggi Gamma generata dal decadimento del Cobalto 60, un isotopo radioattivo dell’omonimo metallo.

L’elevata capacità delle radiazioni gamma di penetrare all’interno di confezioni ed imballaggi permette di garantire risultati efficaci, assicurando un processo di sterilizzazione sicuro ed affidabile. Inoltre, essendo questa una procedura che non richiede l’utilizzo di agenti chimici o acqua, è da considerarsi adatta per dispositivi sensibili al calore e/o all’umidità.

LSM-MED ha adottato il “25 kiloGray (kGy) Method” in accordo alla UNI EN ISO 11137 [8], che prevede un irraggiamento minimo di almeno 25kGy; è quindi necessario dimostrare che ogni punto di ciascun dispositivo sterilizzato con questo processo abbia assorbito una tale dose minima.

LSM-MED affida il processo di sterilizzazione validato a fornitore qualificato esterno all’azienda.

2.3.2 Sterilizzazione a EtO

Un ulteriore processo utilizzato da LSM-MED per la sterilizzazione dei propri dispositivi è quello che si avvale dell'utilizzo dell'Ossido di Etilene, una sostanza gassosa altamente reattiva in grado di distruggere il DNA di batteri, virus e altri microrganismi presenti sul dispositivo medico, impedendone la riproduzione. L'efficacia di tale procedura è garantita non solo dalla reattività del gas, ma anche dalla sua capacità di penetrare all'interno di imballaggi traspiranti.

Il processo di sterilizzazione basato sull'utilizzo dell'EtO risulta particolarmente indicato per tutti quei dispositivi medici realizzati con materie plastiche o gomme, che non possono essere sottoposti alle elevate temperature necessarie per la comune sterilizzazione in autoclave, in quanto potrebbero deformarsi o danneggiarsi; questo metodo viene infatti eseguito a temperature relativamente basse, che oscillano tra i 37 e i 63°C.

La sterilizzazione a EtO avviene in una camera sigillata e segue tre fasi: pre-condizionamento, sterilizzazione e aerazione.

Durante il pre-condizionamento si creano condizioni di umidità e temperatura predefinite, in modo tale da poter garantire una sterilizzazione completa e la ripetibilità del processo.

La sterilizzazione prevede l'introduzione dell'EtO all'interno della camera sigillata per un tempo ben determinato, mentre l'aerazione consiste in un processo di degassificazione attraverso dei cicli di lavaggio (cicli di vuoto e immissione di aria pulita) dei prodotti. Questo ultimo passaggio viene effettuato per eliminare i residui tossici depositati dal gas sulle superfici così da poter garantire il rispetto dei limiti di residui specifici delineati nella norma UNI EN ISO 10993-7 [9].

Anche in questo caso, LSM-MED affida il processo di sterilizzazione validato a fornitore qualificato esterno all'azienda.

2.4 Descrizione packaging primario e secondario

I dispositivi medici sono rivestiti da due tipologie di imballaggi: il packaging primario e il packaging secondario. L'importanza del primo è tale che il suo mantenimento risulta essere uno degli obiettivi della validazione in esame; il confezionamento primario consiste infatti nel posizionamento dei dispositivi all'interno di un involucro costituito da buste o blister, il cui scopo è di fornire una barriera sterile al prodotto. La creazione del packaging primario avviene all'interno della Clean Room di LSM-MED, che dispone di tre diverse tipologie di confezionamento:

- Doppio Tyvek (1073B uncoated tyvek + peelable 12/50 PET/PE film),
- Doppio OPA/PE ((transparent peelpouches OPA/PE 15-75 µm),
- Doppio Blister (blister PETG + foglio 1073B Tyvek laccato pieno CR27).

Il processo di trasporto viene quindi validato per ognuna delle possibili combinazioni fra packaging primario e modalità di sterilizzazione. La descrizione riassuntiva delle tipologie di packaging è riportata in Tabella 1:

Tabella 1: Riassunto delle tipologie di packaging e rispettive tipologie di sterilizzazione.

Modalità di confezionamento	Modalità di sterilizzazione e SSU corrispondente (dimensioni)	
	ETO SSU: 60x40x40cm	Gamma SSU: 53,5x43,3x21,2
Doppia Busta in PET/PE con Tyvek®	X	X
Doppia Busta sottovuoto in OPA/PE	-	X
Doppio Blister in PETG con Tyvek®	X	X

Il packaging secondario, invece, consiste in astucci di cartone di varie dimensioni nei quali vengono riposti i dispositivi già provvisti di packaging primario. Il suo scopo è quello di proteggere il packaging primario durante la movimentazione e conservazione a magazzino.

Sugli astucci può poi essere apposta un'ulteriore protezione costituita da un film di PE termoretraibile che consente di ridurre il possibile danneggiamento dell'astuccio e la penetrazione di polvere/umidità all'interno dello stesso. Si precisa che il posizionamento del film termoretraibile, nel caso di prodotti sterilizzati a EtO, avviene solo dopo il processo di sterilizzazione stesso. Tali operazioni sono realizzate nel reparto di confezionamento LSM-MED.

2.5 Tipologie di prodotti di LSM-MED

Nel portafoglio di prodotti per l'ortopedia e la traumatologia di cui LSM-MED è fabbricante, rientrano i dispositivi medici per traumi dell'anca, per la chirurgia del piede, e degli arti superiori, per il trauma di base e dispositivi medici non attivi per il prelievo e l'infusione di tessuto adiposo.

LSM-MED, nelle logiche di validazione, ha deciso di suddividere tutti i prodotti appartenenti alle categorie sopra elencate in sei macro-famiglie, ovvero:

- 1) Prodotti metallici ottenuti per asportazione di truciolo;
- 2) Prodotti polimerici (Peek) ottenuti tramite stampaggio ad iniezione;

- 3) Prodotti polimerici (UHMWPE) ottenuti per asportazione di truciolo;
- 4) Prodotti polimerici riassorbibili ottenuti tramite stampaggio ad iniezione;
- 5) Prodotti per prelievo ed infusione di tessuto adiposo in kit;
- 6) Strumenti per ortopedia monouso in kit;

Tale distinzione è stata effettuata tenendo in considerazione il processo produttivo utilizzato per la loro realizzazione e i contaminanti presenti nelle varie fasi della stessa, la natura della materia prima, la superficie totale del dispositivo e le sue caratteristiche geometriche e superficiali, nonché i parametri di lavaggio finale.

2.6 Approccio alla validazione

L'approccio adottato per la validazione del processo di trasporto prevede l'individuazione di un "worst-case" di processo e un "worst-case" di prodotto. L'obiettivo è quello di identificare il processo e il prodotto che creino le condizioni peggiori in termini di trasporto, peso, caratteristiche geometriche e superficiali dei dispositivi, tali che una volta validati, possano includere e coprire anche tutti gli altri casi.

2.6.1 Definizione del worst-case di processo

La condizione worst-case di processo, come specificato nella PGQ C-75-3 [2], si ottiene attraverso l'individuazione di due condizioni che devono essere soddisfatte contemporaneamente: la prima prevede che la SSU considerata debba essere quella avente peso massimo, mentre la seconda richiede che ad essa venga applicato il ciclo di trasporto peggiore.

Attraverso il confronto del trasporto che coinvolge i prodotti nell'invio a sterilizzazione e nell'invio al cliente, ho individuato il primo come worst-case. Infatti, durante questo processo di spedizione, non solo le SSU utilizzate sono le più ingombranti in termini di volume e peso, ma vengono anche impilate in bancali, subendo il maggior numero di movimentazioni manuali e meccaniche. Nello specifico, le fasi coinvolte comprendono l'impilamento del bancale da parte di LSM-MED, il caricamento su veicolo tramite muletto, il trasferimento su veicolo al fornitore di sterilizzazione, lo sbancamento del pallet, l'Inserimento delle unità di sterilizzazione nei convogliatori e la movimentazione nel ciclo di sterilizzazione (per la sterilizzazione a raggi gamma) o inserimento delle unità nell'autoclave (per la sterilizzazione ad ossido di etilene), la nuova realizzazione del pallet, il carico tramite muletto su veicolo per trasferimento e lo scarico e sbancamento del pallet per movimentazione dispositivi a magazzino LSM-MED.

Come definito in precedenza LSM-MED adotta due tipologie di sterilizzazione, quella a raggi gamma e quella a EtO. Non è però possibile definire un worst-case unico tra le due diverse tipologie di SSU, in quanto presentano configurazioni estremamente differenti, subiscono diverse tipologie di sollecitazioni durante il trasporto e la sterilizzazione stessa è un fattore di degradazione del packaging primario.

Non è possibile identificare neanche un worst-case tra le diverse tipologie di packaging primario utilizzati per la protezione e la conservazione della sterilità dei prodotti. Per questo motivo, durante il processo di validazione, è necessario considerare ogni tipologia di confezionamento (vedere tabella 1). Per ciascuna delle cinque combinazioni verrà quindi determinato un worst-case di processo in termini di peso massimo della SSU attraverso la valutazione di tutte le possibili tipologie di astucci inseribili nella SSU presa in considerazione, la realizzazione del massimo sfruttamento possibile del volume per ogni tipologia di astuccio e la selezione del dispositivo con il maggior peso tra quelli in esso contenuti. In questo modo, si ottengono tante SSU quante sono le tipologie di astucci in essa inseribili riempite al loro massimo e tra queste si individua quella a peso maggiore.

Per ottenere il massimo sfruttamento possibile del volume, è necessario riempire le SSU con una sola tipologia di astuccio alla volta, senza mescolare diverse dimensioni. Tuttavia, è possibile posizionare gli astucci in diversi orientamenti al fine di massimizzare l'utilizzo dello spazio disponibile. Qualora rimanesse del volume non riempito, al fine di simulare al meglio ciò che avviene realmente nelle spedizioni e per garantire la stabilità del carico, viene inserito del materiale riempitivo a bassa densità.

2.6.2 Definizione del worst-case di prodotto

Per garantire l'identificazione della SSU a peso maggiore, come definito nel paragrafo 2.6.1, è necessario individuare il worst-case di prodotto. In conformità alla IOP-C-75-3-09 [10], si sono valutate tutte le peculiarità dei prodotti che potessero avere impatto sulla resistenza del packaging durante il processo di trasporto. Dunque, non si sono valutati solo i dispositivi di dimensioni e pesi maggiori, i quali hanno elevata probabilità di far cedere le saldature del packaging primario o di danneggiare gli astucci del packaging secondario, ma si sono anche considerati dispositivi con particolarità geometriche e superficiali come taglienti, punte e spigoli vivi, che possono più facilmente forare il packaging primario compromettendo la barriera sterile.

Quando si parla di peso maggiore è necessario specificare che non si è considerato solamente il peso del dispositivo in sé, bensì del prodotto finito comprensivo di confezionamento primario (costituito o da doppia busta sottovuoto OPA/PE, o da doppia busta in PE con Tyvek®, o da doppio blister in PETG con Tyvek®) e inserito nell'astuccio di cartone del confezionamento secondario assieme alle

istruzioni per l'uso (IFU) e alle etichette, sia interne che esterne alla confezione; dove previsto, è presente anche un film in polietilene (PE) termoregolabile.

2.6.3 Considerazione sui worst-case

Tenendo in considerazione quanto descritto nei capitoli precedenti, per procedere alla validazione del processo di trasporto in condizioni worst-case, si sono preparate, per ciascuna delle 5 combinazioni individuate (vedi tabella 1), le corrispondenti SSU. A tal fine, oltre che a considerare i prodotti worst-case in termini di peso, finiture superficiali e caratteristiche geometriche, si è realizzato il massimo sfruttamento possibile del volume delle SSU, in modo da ottenere il peso maggiore.

In queste condizioni, potrebbe verificarsi che prodotti estremamente critici per il processo di trasporto dal punto di vista delle caratteristiche superficiali o geometriche (per esempio con punte acuminate e/o taglienti), possano realizzare una SSU molto leggera e poco densa, così come, viceversa, possano esserci dispositivi estremamente pesanti, ma privi di peculiarità critiche per il processo di trasporto, tramite i quali si realizza una SSU più pesante.

2.7 Simulazione del trasporto

Come premesso nei capitoli precedenti, la validazione del processo prevede la simulazione le condizioni peggiori di trasporto. Ciò si realizza mediante il conseguimento in laboratorio di una sequenza di prove che riproducono le fasi della spedizione della merce attraverso l'applicazione di vibrazioni, movimentazioni, pressioni, vuoti, urti e cadute.

Per questo processo di validazione ho deciso, in accordo ai responsabili del sistema di gestione della qualità di LSM-MED, di utilizzare come riferimento il ciclo di simulazione di trasporto n. 13 (modulo J escluso) della norma ASTM D4169-22 [4] con fattore di sicurezza (assurance level) II, il quale risulta essere il più sfidante per numero e tipologie di prove, nonché il ciclo con maggiore somiglianza rispetto ad un tipico ciclo di trasporto nella riproduzione di tutte le possibili condizioni che potrebbero verificarsi.

L'esclusione del modulo J dalla validazione è imputabile al fatto che tale procedura prevede la simulazione dell'impatto concentrato, che le unità di spedizione di LSM-MED non sono in grado di sopportare. Nel caso in cui una di queste unità dovesse essere sottoposta a tale impatto, subirebbe un danno tale da essere immediatamente riconoscibile sia da parte degli operatori di LSM-MED al controllo in ricezione, sia da parte del cliente finale. Di conseguenza, la validazione di tale prova non risulta necessaria, dal momento che la sua adeguatezza non richiede alcun test di verifica.

2.7.1 Sequenza e descrizione delle prove del ciclo 13

L'elenco delle prove effettuate sulle unità di spedizione e previste dal ciclo n. 13 sono riassunte nella tabella che segue (tabella 2) e verranno poi descritte di seguito in maniera dettagliata:

Tabella 2: Elenco delle prove

Prova ID	Fase n.	Tabella n (ASTM)	Assurance Level	Riferimenti normativi
Precondizionamento	0	/	/	ASTM D4332 [11]
Manipolazione: prova di caduta	1	Modulo A	II	ASTM D5276 [12]
Impilamento nel veicolo: prova di resistenza alla compressione	2	Modulo C	II	ASTM D642 [13]
Vibrazione del carico libero: prova di vibrazione	3	Modulo F	II	ASTM D999 [14]
Bassa pressione: test per determinare gli effetti dell'altitudine	4	Modulo I	II	ASTM D6653/6653M [15]
Vibrazioni del veicolo	5	Modulo E	II	ASTM D4728 [16]
Manipolazione: Prova di Caduta	6	Modulo A	II	ASTM D5276 [12]

Il preconditionamento consiste nel posizionamento del carico all'interno di una camera climatica calibrata i cui dati vengono registrati nel tempo per un periodo di condizionamento lungo 72 ore a una temperatura di 23°C e al 50% di umidità relativa (RH). L'obiettivo di questa fase è garantire che tutte le componenti del packaging e del prodotto raggiungano l'equilibrio necessario per le prove successive che verranno eseguite subito dopo la rimozione dell'atmosfera di condizionamento.

La manipolazione con prova di caduta avviene sia prima che dopo la simulazione del trasporto. La prova prevede la simulazione di due tipi di manipolazione degli oggetti, quella manuale e quella meccanica. La prima simula la movimentazione delle singole unità di spedizione (fino a 90,7 kg), che può avvenire manualmente, mentre la seconda simula la movimentazione del pallet.

L'obiettivo dei livelli e dei metodi di prova per questo programma del ciclo di simulazione trasporto è determinare la capacità dell'unità di spedizione di resistere ai pericoli che si presentano e si verificano durante le movimentazioni, come il carico, lo scarico, l'accatastamento, lo smistamento o la pallettizzazione, che possono causare impatti, dati da cadute o lanci. L'entità del possibile danno sarà più o meno grave a seconda delle dimensioni, del peso e della forma dell'unità di spedizione. I test di caduta possono essere effettuati anche grazie all'utilizzo di macchine d'urto.

Le altezze, il numero e la sequenza di cadute, così come l'orientamento dell'unità di spedizione sono riportati nell'ASTM D4169-22 [4].

In questa fase è importante sottolineare che sull'ultimo impatto dell'ultima sequenza di movimentazione manuale in un ciclo di simulazione trasporto, l'impatto deve essere effettuato al doppio dell'altezza specificata o della variazione di velocità equivalente.

L'Impilamento nel veicolo consiste in una prova di resistenza alla compressione: i livelli e i metodi di prova per questo programma del ciclo di simulazione trasporto hanno lo scopo di determinare l'abilità dell'unità di spedizione di resistere ai carichi di compressione subiti durante la fase di trasporto.

La prova tiene conto degli effetti di tutto ciò a cui sono sottoposte le unità di spedizione: oltre alla manipolazione e al trasporto precedentemente avvenuti, si considerano la durata dello stoccaggio, le metodologie di impilamento, il peso delle unità di spedizione, l'umidità, la temperatura, il metodo di supporto di carico e le vibrazioni.

La prova di compressione viene eseguita applicando un carico sopra l'imballaggio per un tempo determinato e il test viene eseguito in accordo ai seguenti parametri:

- Durata dell'applicazione del peso: 3 secondi
- Determinazione della faccia sopra alla quale è applicato il peso (faccia 1 della figura 2)
- Rimozione del carico entro 3 secondi dopo aver raggiunto il valore specificato

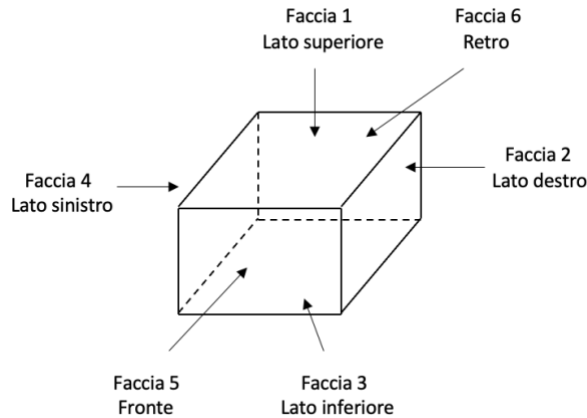


Figura 2: rappresentazione schematica dell'unità di spedizione

Poiché la validazione del processo di trasporto è stata impostata in condizioni di worst-case di processo, in accordo con l'ASTM D4169-22 [4] si valutano le sole due unità di spedizione (cartone "Type A" e cartone "ETO") per il calcolo del valore di carico L ; quest'ultimo lo troviamo grazie all'equazione (1):

$$L = M \times J \frac{H-h}{h} \times F \quad (1)$$

Dove:

L = carico calcolato, lbf o N

M = massa di un'unità di spedizione o di un singolo contenitore, lb o kg

J = 1lbf/lb oppure 9.8 N/kg

H = massima altezza della pila nel deposito o nel veicolo di transito (se l'altezza della pila nel veicolo non è nota, usare 108 in. (2.7m)), in. oppure m

h = altezza dell'unità di spedizione o del singolo contenitore, in. oppure m

F = un fattore che tiene conto dell'effetto dei singoli fattori descritti sopra.

Fra i carichi minimi richiesti (F) per le unità di spedizione tipiche riportati nell'ASTM D4169-22 [4], quelli di LSM-MED prevedono un contenitore ondulato, in fibra o in plastica che può avere o meno un imballaggio interno resistente alle sollecitazioni e in cui il prodotto non supporta alcun carico. Il fattore di sicurezza scelto è II, di conseguenza $F=0,7$.

Come sopra riportato, per questa validazione si valutano le due SSU utilizzate da LSM-MED per l'invio dei prodotti in sterilizzazione; di conseguenza, avremo due metodi di spedizione differenti da valutare riportati nella tabella 3:

Tabella 3: metodi di spedizione "Type A" e "EtO"

	Dimensioni Pallet (cm)	N. cartoni per piano	N. massimo di piani	N- totale massimo di cartoni	Dimensioni esterne del cartone	h (cm)	Hp (cm)	H (m)	M
Type A	120 x 100	4	6	24	43,3 x 21,2 x 53,5	21,2	15	1,42	da definire in sede di validazione per ogni tipologia di worst-case
EtO	120 x 80	4	4	16	40 x 40 x 60	40	15	1,75	da definire in sede di validazione per ogni tipologia di worst-case

La vibrazione del carico libero consiste in una prova di vibrazione i cui livelli e i metodi di prova hanno il fine di determinare l'abilità dell'unità di spedizione di resistere agli shock ripetitivi che avvengono durante il trasporto di carichi.

La prova di vibrazione del carico simula l'oscillazione del carico durante il trasporto. Il test viene eseguito, in accordo con l'ASTM D999 [14] con un livello di affidabilità II.

Il tempo di permanenza deve essere distribuito per il 50% lungo l'asse ortogonale alla base di appoggio e il restante 50% uniformemente lungo tutti gli altri possibili orientamenti di spedizione:

- 50% sulla faccia 3 (figura 2)
- 25% sulla faccia 4 (figura 2)
- 25% sulla faccia 5 (figura 2)

Anche in questo caso il fattore di sicurezza scelto è II, il quale prevede un tempo di permanenza di 40 minuti.

Il test per determinare gli effetti dell'altitudine, in particolare quelli della bassa pressione, ha lo scopo di prevedere la riduzione di pressione subita dai prodotti imballati quando questi sono trasportati per via aerea, o quando via terra attraversano i passi di montagna. Questa prova deve essere effettuata in conformità alla D6653 [15] e viene effettuata sui prodotti e gli imballaggi che potrebbero dimostrarsi sensibili ad ambienti di bassa pressione, come imballaggi flessibili non porosi sigillati o imballaggi porosi influenzabili.

In accordo all'ASTM D6653 [15] vengono utilizzati i seguenti parametri:

- T0-T1: pendenza 1000 piedi in 30-60 secondi
- T1-T2: 1 ora (tempo di sosta)
- Altitudine: 14 000 piedi (4267 m – 59,52 kPa)

Infine, viene effettuata una prova di simulazione delle vibrazioni a cui il veicolo è sottoposto, il cui scopo è di determinare l'abilità dell'unità di spedizione di resistere alle vibrazioni verticali durante il trasporto e alle forze di compressione dinamiche derivanti dall'impilamento nel veicolo. I livelli e i metodi di prova tengono conto dell'entità, della gamma di frequenza, della durata e della direzione delle vibrazioni.

Ci sono due metodi di prova permessi: il primo dato da vibrazioni sinusoidali e il secondo dato da vibrazioni casuali. Questi due metodi non sono uguali e per questo non produrranno necessariamente gli stessi risultati.

- Il test delle vibrazioni casuali consente una migliore simulazione delle vibrazioni effettive durante il trasporto.
- Il metodo delle vibrazioni sinusoidali è spesso utilizzato come mezzo per determinare e osservare l'eventuale presenza risonanze del sistema e può essere utilizzato in combinazione con il metodo delle vibrazioni casuali.

Per questo procedura di validazione LSM-MED ha scelto di eseguire il test di vibrazioni casuali secondo ASTM D4728 [16], applicando sequenzialmente il profilo di trasporto su veicolo più il profilo del trasporto via aerea secondo il livello di sicurezza II.

L'ASTM D4169-22 [4], prevede che venga eseguito un test per ogni possibile orientamento di spedizione (fino a 3 assi). In particolare:

1. **Applicazione del profilo di vibrazioni su veicolo per 60 minuti**
 - 1.1 Livello basso per 40 minuti
 - 1.2 Livello medio per 15 minuti
 - 1.3 Livello alto per 5 minuti

2. **Applicazione del profilo di trasporto per via aerea per 120 minuti** (livello di affidabilità II)

Per quanto riguarda le prove di vibrazione del veicolo, quando è possibile più di un orientamento di spedizione, la durata totale dovrebbe essere distribuita uniformemente tra gli orientamenti testati.

2.8 Test di validazione

I test di validazione vengono effettuati su un numero preciso di prodotti (sampling size) dopo che questi hanno subito la simulazione del processo di trasporto. Lo scopo di tali test è quello di verificare se la sequenza di prove effettuate sulle SSU ha indotto problematiche sui packaging e sui prodotti contenuti. La scelta del sampling size avviene in accordo con la PGQ-C-75-3 [2] a seguito della considerazione del danno che il trasporto potrebbe causare e al rischio ad esso associato; per la prova di simulazione del trasporto, si è individuato un danno “maggiore”, il quale indica una conseguenza avversa temporanea o permanente per la salute del paziente che richiede un intervento chirurgico, e un rischio associato classificabile come “medio”. Si è quindi reputato idoneo adottare un sampling size di 29 ripetizioni (arrotondate a 30 per comodità nell’esecuzione dei test), le quali prevedono un livello di confidenza pari al 95% e di affidabilità pari al 95%.

Qualora le unità di spedizione soggette a validazione saranno riempite con un numero di prodotti minore del sampling size sopra definito, allora se ne adatterà uno pari al 100% dei prodotti.

I test effettuati sui campioni sono i seguenti:

- **Ispezione visiva Packaging secondario:** avviene sia prima che dopo il processo di trasporto. L’ispezione visiva prima del processo di trasporto fornisce indicazioni sull’integrità del confezionamento secondario e degli scatoloni esterni, al fine di verificare che non presentino danni prima di subire il trasporto. In questa fase vengono effettuate foto delle SSU e di ogni singolo astuccio su ciascuno dei loro sei lati, in modo tale che possano poi essere confrontate con lo stato delle confezioni una volta che la simulazione del processo è terminata. Dopo il processo di trasporto, viene svolto nuovamente il test attraverso l’analisi e il confronto di ogni astuccio in ogni suo punto con le immagini raccolte prima della simulazione. È finalizzato alla verifica dello stato di integrità delle scatole esterne e degli astucci contenuti al suo interno, assicurandosi che il prodotto non presenti danni. In particolare, il packaging secondario non deve presentare fori, ammaccature, graffi o incisioni; non deve esserci alcuna differenza sostanziale nello stato del packaging secondario rispetto all’ispezione visiva effettuata prima delle prove di simulazione.

- Ispezione visiva Packaging primario: fornisce indicazioni sulla conformità del packaging primario. Il test è eseguito tramite una verifica visiva che ha lo scopo di determinare la presenza di difetti che possono compromettere la sterilità del prodotto contenuto (fori, lesioni, strappi, distaccamenti nelle saldature, strappi, etc).

Il test è eseguibile per tutte le tipologie di confezionamento che hanno almeno un lato trasparente tale da permettere che l'area saldata ed eventuali difetti siano facilmente visibili.

- Verifica impermeabilità delle saldature (Dye Penetration Test): fornisce indicazioni sull'impermeabilità e integrità delle saldature di buste che hanno almeno un lato trasparente. Il test è eseguito in accordo allo standard ASTM F1929 [6] (materiali porosi) ed in accordo allo standard ASTM F3039 [17] (materiali non porosi) e consiste nel verificare visivamente il percorso di assorbimento di un colorante tracciante che permette di evidenziare l'eventuale presenza di micro-fori ($> 50 \mu\text{m}$) nell'area saldata. In accordo al metodo A dell'ASTM F1929 [6] l'agente colorante viene localmente introdotto sul fronte di saldatura tra i due lembi saldati tramite iniezione.

Dopo un determinato periodo di permeazione la saldatura viene osservata visivamente per verificare l'assenza di permeazione del colorante all'interno del campione. La permeazione del colorante all'interno delinea una non continuità nella saldatura.

2.9 Redazione del protocollo

Un protocollo è un documento che stabilisce in che modo viene condotta una validazione, ne comprende i parametri di prova, le caratteristiche dei prodotti, le attrezzature di produzione e i punti di decisione su ciò che costituisce i risultati di accettabilità dei test.

In accordo alla definizione, alla UNI EN ISO 13485 [1] e alle modalità con cui il sistema di gestione qualità e l'azienda redigono i documenti, ho quindi redatto un protocollo relativo alla validazione del processo di trasporto. Per la sua scrittura, oltre che allo studio della procedura di riferimento, mi sono stati forniti protocolli relativi ad altre validazioni che ho potuto utilizzare come modelli.

Dunque, il protocollo di validazione del processo di trasporto, prende il nome di IOP-C-75-3-03 [18] ed è stato pubblicato il 10/02/2023 con Revisione 00.

Lo scopo della redazione del protocollo è di descrivere le modalità operative di validazione, ri-validazione, monitoraggio e di gestione delle modifiche del processo di trasporto dei dispositivi medici di LSM-MED. All'interno del protocollo ho quindi definito le condizioni operative di processo, gli step di validazione, le prove di simulazione di trasporto e i test di verifica da eseguire con i rispettivi criteri di accettazione; ho riportato i ragionamenti che hanno portato alla scelta di un

sampling size e i criteri di campionamento, al fine di garantire la stabilità, la ripetibilità e la sicurezza del processo di trasporto. Ho definito quale documentazione deve essere prodotta a supporto del processo di validazione e le modalità di registrazione dei dati, riportando lo scopo della validazione stessa, ovvero che: il programma di validazione ha lo scopo di dimostrare, attraverso documentata evidenza, che durante il trasporto dei prodotti, qualsiasi siano i tragitti, e indipendentemente dalle configurazioni di inscatolamento, dalle condizioni ambientali e dalle tipologie di veicolo utilizzate per il trasferimento:

- il processo di trasporto è sicuro e stabile;
- il sistema di protezione dei prodotti costituito da packaging primario, secondario ed inscatolamento è in grado di mantenere inalterate e quindi di preservare le condizioni di sterilità e integrità dei prodotti a seguito di possibili urti, vibrazioni, cadute e pressioni subiti durante il trasporto.

Qualora i test di validazione dimostrino che l'integrità del confezionamento primario e secondario è stata mantenuta, si potrà garantire con certezza anche la sterilità e l'integrità del prodotto.

Infine, ho specificato quali sono i dispositivi per i quali la validazione del processo di trasporto può essere applicata, ovvero:

- Tutti i dispositivi medici e kit monouso di cui LSM-MED è fabbricante;
- Tutti i dispositivi medici di clienti di LSM-MED realizzati in conto terzi.

I primi devono essere versati a magazzino prodotti finiti, quindi provvisti del loro packaging definitivo, validato secondo il protocollo di validazione di LSM-MED e realizzato in accordo alle specifiche istruzioni operative, e sottoposti a processo di sterilizzazione, sempre realizzato in accordo ai protocolli di validazione di LSM-MED, presso i fornitori qualificati. I secondi rientrano nell'applicabilità del protocollo se e solo se è possibile includerli nelle validazioni dei processi di confezionamento e di sterilizzazione di LSM-MED. In questo caso, la valutazione deve essere effettuata dal Reparto di Gestione della Qualità, che la documenterà opportunamente e la condividerà con il cliente.

3. ATTIVITÀ DI VALIDAZIONE PER UNITÀ DI SPEDIZIONE DI PRODOTTI CONFEZIONATI IN DOPPIO TYVEK

3.1 Applicabilità del lavoro di tesi

LSM-MED ha deciso, in accordo a quanto prescritto dalla procedura di riferimento (IOP-C-75-3-03 [18]), di effettuare una validazione del trasporto per ogni tipologia di packaging primario (doppia busta in Tyvek, doppia busta in OPA/PE e doppio blister) in modo indipendente. Tuttavia, per i prodotti confezionati in busta OPA/PE e in doppio Blister, il team di validazione ha ritenuto sufficiente prendere in considerazione le validazioni del trasporto effettuate per conto terzi, utilizzando dispositivi che rappresentano casi peggiori rispetto a quelli di LSM-MED. Pertanto, il presente lavoro ha riguardato solo la validazione del processo di trasporto per i soli prodotti confezionati in doppia busta Tyvek.

3.2 Individuazione del worst-case di processo

In questo capitolo verrà approfondito un aspetto riportato nel paragrafo 2.6.1, ovvero quello che riguarda l'individuazione delle SSU Gamma ed EtO aventi peso maggiore. Per determinare queste ultime, sono state dapprima individuate tutte le tipologie di astucci attualmente in uso in LSM-MED ed è stato misurato il volume di ognuno di essi. Successivamente, è stato effettuato un calcolo teorico del numero massimo di astucci contenibili all'interno di ogni SSU, in modo da realizzare un'unità di spedizione nella quale gli spazi vuoti sono minimizzati o addirittura assenti, raggiungendo così il peso massimo possibile. Infine, per ogni tipo di astuccio, sono state selezionate le combinazioni di orientamenti che consentono di avvicinarsi il più possibile al numero teorico di astucci calcolato, così da ottenere il massimo sfruttamento del volume disponibile. Le combinazioni sono state create solamente con stesse tipologie di astucci contenuti all'interno di ciascuna SSU.

3.2.1 Astucci in uso in LSM-MED

Nel dettaglio, le tipologie di astucci che LSM-MED ha in uso sono 12 e per la presente validazione si è deciso di escluderne 3 dallo studio, per i seguenti motivi:

- L'astuccio 170x44x70 mm contiene solo prodotti confezionati con packaging primari diversi da quello considerato;
- L'astuccio 155x100x50 mm viene escluso solamente per i prodotti sterilizzati a Raggi Gamma, in quanto confezionati con packaging primari diversi da quello considerato;

- L'astuccio 225x100x50 mm contiene solo articoli che LSM-MED ha dichiarato non verranno più prodotti.

Le 10 tipologie di astuccio che sono state invece considerate sono riportate di seguito nella tabella 4:

Tabella 4: tipologie di astucci LSM-MED in uso e rispettiva metodologia di sterilizzazione

Combinazione astucci		
Astucci	ETO	Raggi Gamma
100x112x30		X
150x85x20		X
120x85x20		X
152x100x30	X	X
155x100x50	X	
240x85x20		X
280x70x35.5		X
420x83x42		X
362x275x73	X	
550x80x35		X

3.2.2 Realizzazione degli impacchettamenti peggiori delle SSU

Per le successive valutazioni si è considerato l'orientamento dell'unità di spedizione con lato maggiore rivolto verso l'addetto all'impaccamento e la sua apertura rivolta verso l'alto; dopodiché con i sei orientamenti a disposizione si è trovato l'impaccamento peggiore per ogni astuccio.

Dagli studi effettuati è risultato che, per i prodotti sterilizzati a Raggi Gamma:

- Con riferimento alla figura 3, l'astuccio 100x112x30 mm prevede come impaccamento peggiore all'intero dell'unità di spedizione un numero di astucci pari a n. 96 nell'orientamento 2 e a n. 4 nell'orientamento 3, per un totale di n. 100 astucci;

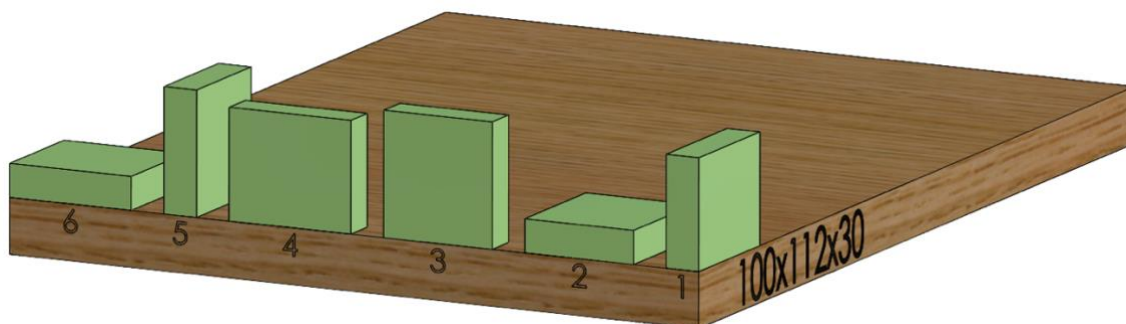


Figura 3: possibili orientamenti dell'astuccio 100x112x30 mm

- Con riferimento alla figura 4, l'astuccio 120x85x20 mm prevede come impaccamento peggiore all'interno dell'unità di spedizione n. 152 astucci posti nell'orientamento 4 e n. 6 astucci posti nell'orientamento 1, per un totale di n. 158 astucci;

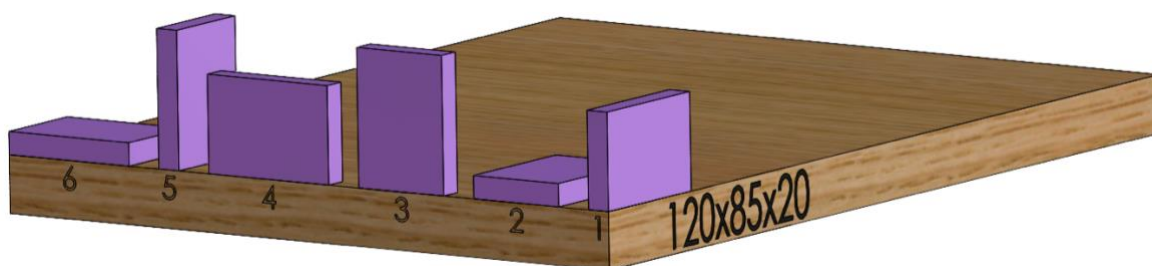


Figura 4: possibili orientamenti dell'astuccio 120x85x20 mm

- Con riferimento alla figura 5, l'astuccio 150x85x20 mm prevede come impaccamento peggiore all'interno dell'unità di spedizione un numero di astucci pari a n. 114 posti nell'orientamento 4 e a n. 4 nell'orientamento 5, per un totale di n. 118 astucci;

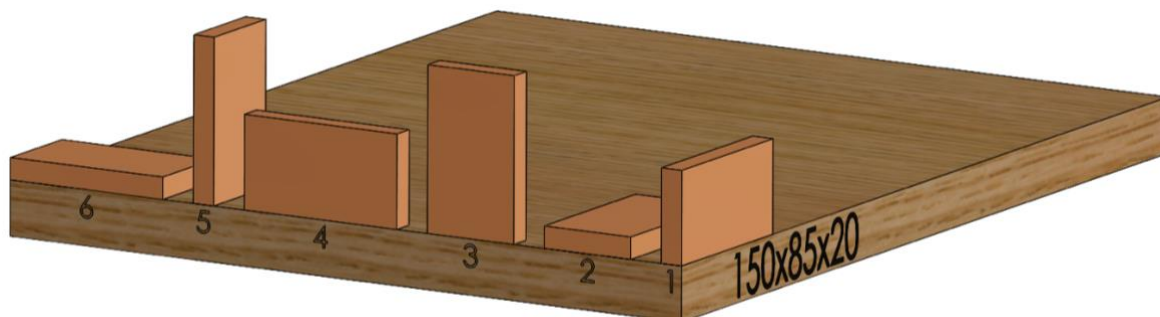


Figura 5: possibili orientamenti dell'astuccio 150x85x20 mm

- Con riferimento alla figura 6, l'astuccio 152x100x30 mm prevede come impaccamento peggiore all'interno dell'unità di spedizione un numero di astucci pari a n. 72 posti nell'orientamento 6 e a n. 4 nell'orientamento 5, per un totale di n. 76 astucci;

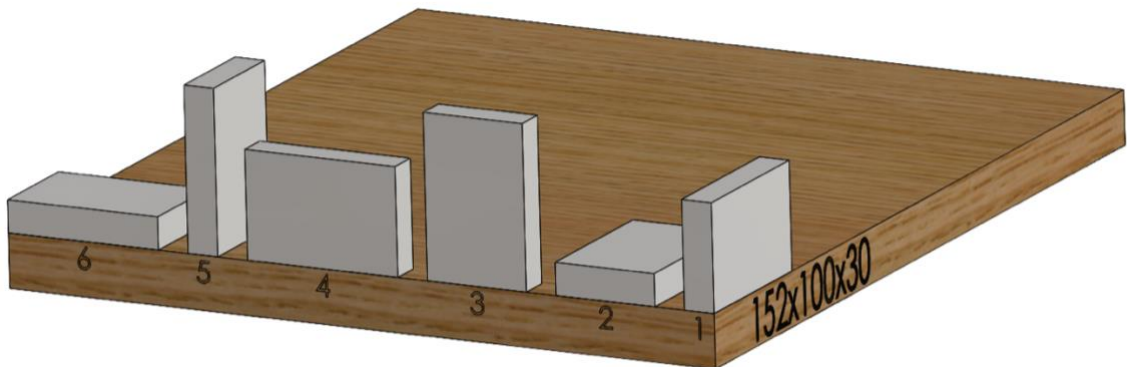


Figura 6: possibili orientamenti dell'astuccio 150x100x30 mm

- Con riferimento alla figura 7, l'astuccio 240x85x20 mm prevede come impaccamento peggiore all'interno dell'unità di spedizione un numero di astucci pari a n. 76 posti nell'orientamento 4 e a n. 2 nell'orientamento 1, per un totale di n. 78 astucci;

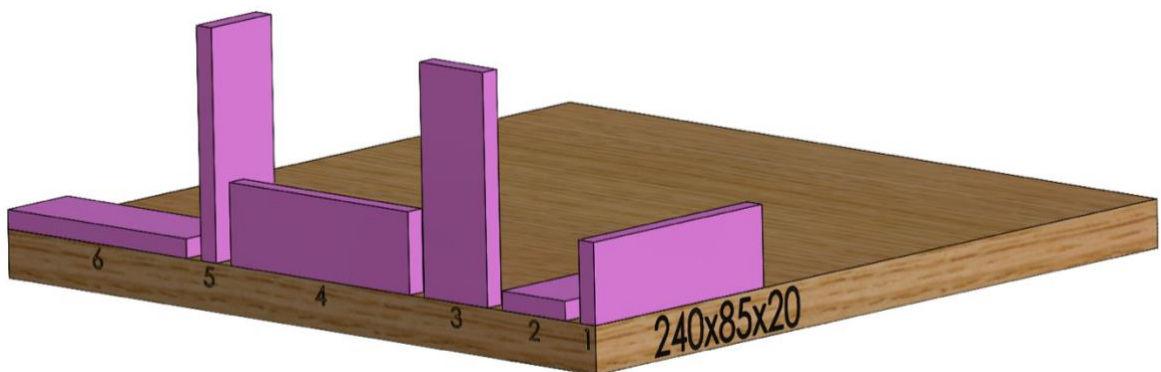


Figura 7: possibili orientamenti dell'astuccio 240x85x20 mm

- Con riferimento alla figura 8, l'astuccio 280x70x35.5 mm prevede come impaccamento peggiore all'interno dell'unità di spedizione un numero di astucci pari a n. 30 posti nell'orientamento 2, a n. 2 nell'orientamento 4 e a n. 5 nell'orientamento 6, per un totale di n. 37 astucci;

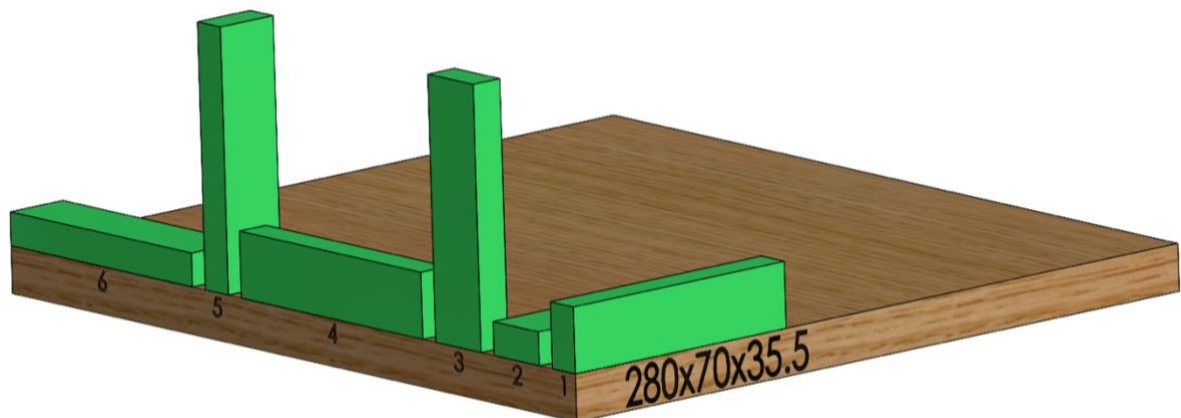


Figura 8: possibili orientamenti dell'astuccio 280x70x35.3 mm

- Con riferimento alla figura 9, l'astuccio 420x83x42 mm prevede come impaccamento peggiore all'interno dell'unità di spedizione un numero di astucci pari a n. 18 posti nell'orientamento 4;

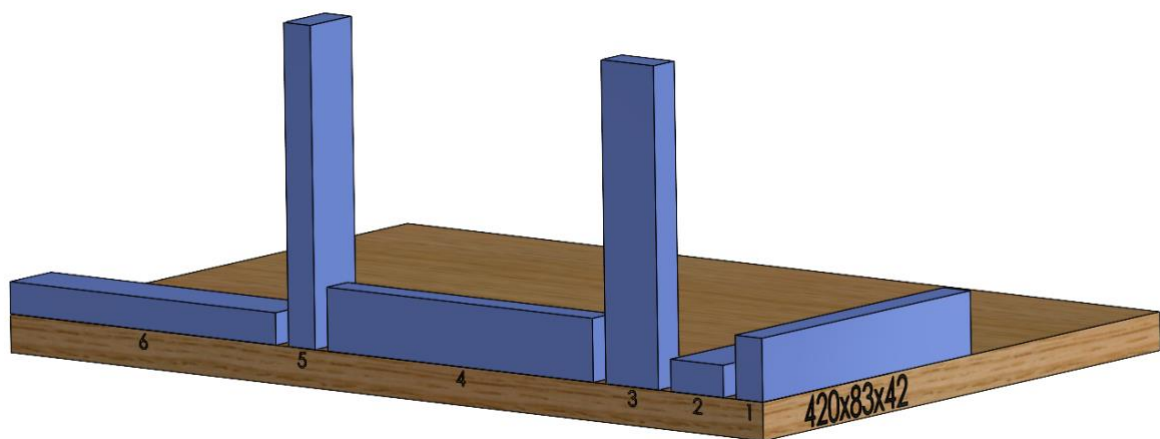


Figura 9: possibili orientamenti dell'astuccio 420x83x42 mm

- Con riferimento alla figura 10, l'astuccio 550x80x35 mm non può essere riposto in nessuno dei sei orientamenti all'interno della rispettiva unità di spedizione, a causa della sua lunghezza che risulta essere maggiore di quella dell'unità di spedizione. L'unica maniera nella quale può entrarvi è in posizione obliqua e si può raggiungere un posizionamento massimo di 10 astucci.

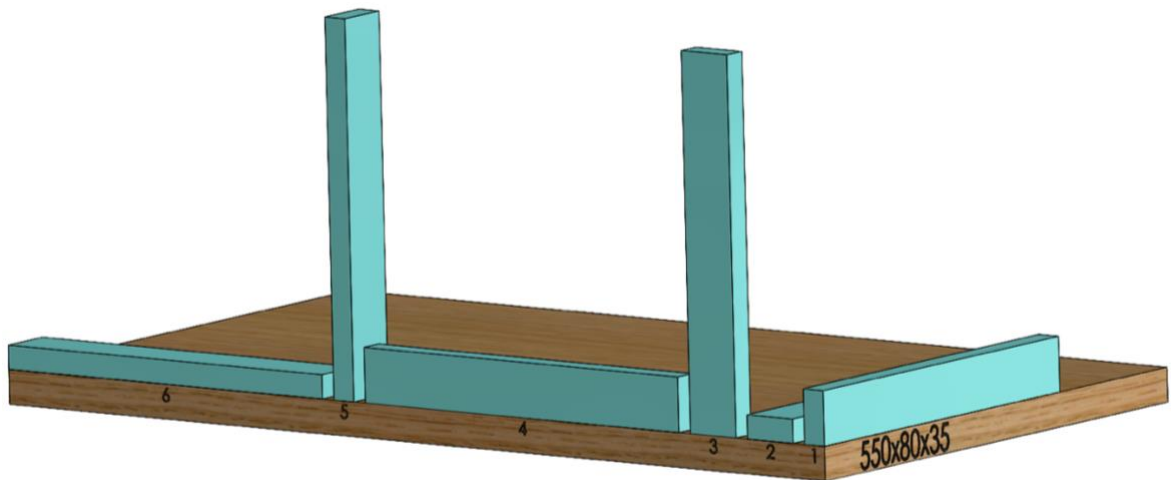


Figura 10: possibili orientamenti dell'astuccio 550x80x35 mm

Per quanto riguarda, invece, i prodotti sterilizzati a EtO, gli studi hanno dimostrato che:

- Con riferimento alla figura 6, l'astuccio 152x100x30 mm prevede come impaccamento peggiore all'interno dell'unità di spedizione un numero di astucci pari a n. 152 posti nell'orientamento 5 e a n. 24 nell'orientamento 6, per un totale di n. 176 astucci;
- Con riferimento alla figura 11, l'astuccio 155x100x50 mm prevede come impaccamento peggiore all'interno dell'unità di spedizione un numero di astucci pari a n. 70 posti nell'orientamento 3, a n. 6 nell'orientamento 5, a n. 2 nell'orientamento 2 e a n. 9 nell'orientamento 6, per un totale di n. 87 astucci;

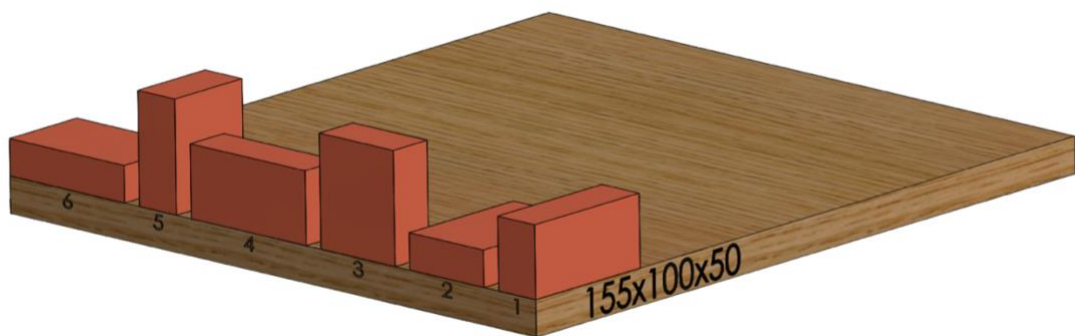


Figura 11: possibili orientamenti dell'astuccio 155x100x50 mm

- Con riferimento alla figura 12, l'astuccio 362x275x73 mm prevede come impaccamento peggiore all'interno dell'unità di spedizione un numero di astucci pari a n. 10 nell'orientamento 2.

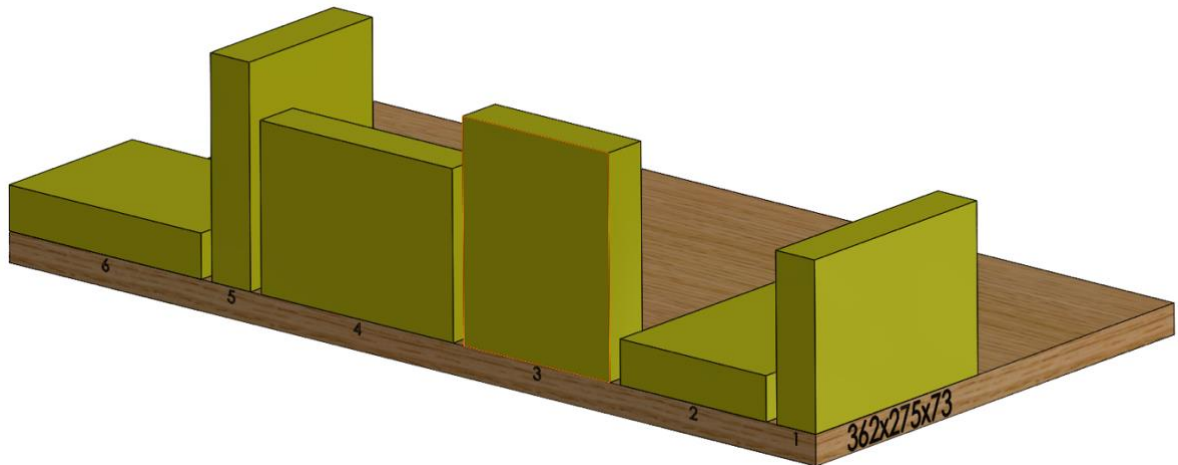


Figura 12: possibili orientamenti dell'astuccio 362x275x73 mm

Il worst-case di processo in termini di peso, sarà infine determinato dalla scelta del prodotto maggiormente pesante contenuto in ciascun astuccio.

3.3 Scelta del worst-case di prodotto

La creazione della SSU peggiore in termini di peso è determinata non solo dalla creazione dell'impaccamento peggiore della stessa, ma anche dal peso del prodotto in essa contenuto. Per procedere con la validazione, si sono pesati tutti i prodotti LSM-MED e si sono selezionati, per ciascun astuccio, quelli a peso maggiore, riportati nella tabella 5.

Tabella 5: prodotto LSM-MED a peso maggiore con rispettivo astuccio e metodo di sterilizzazione

PRODOTTO	PESO gr	ASTUCCIO mm	STERILIZZAZIONE	
			Raggi Gamma	EtO
Vite da spongiosa cannulata autofilettante in Titanio D.7,2 mm, Filetto 32, L.75 mm Sterile	52	100x112x30	X	
Cambra per osteotomia di Tibia e Femore 5 mm lunga CR-COB-Molibdeno	52	120x85x20	X	
Vite Lag da Spongiosa cannulata autofilettante in Titanio D. 7,2 mm, L. 140 mm	52	150x85x20	X	
Vite Cefalica in Titanio D. 10,5 mm, L. 120 mm Sterile	85	152x100x30	X	
Vite Riassorbibile Calcaneo Stop Ø9 mm, L.23 mm	43	152x100x30		X
Filo di Kirschner L.200 mm x 2 mm	53	240x85x20	X	
Interno in per Cupola biarticolare Spheri Lock, Mis. Est. 52/61 mm, interna Ø28MM	114	155x100x50		X
Chiodo femorale endomidollare "Supernail GT" Standard 130° L.205 mm	148	280x70x35.5	X	
Chiodo femorale endomidollare "Supernail GT" lungo 130° L.400 mm destro	228	420x83x42	X	
Chiodo femorale endomidollare "Supernail GT" lungo 130° L.440 mm sinistro	248	550x80x35	X	
Dispositivo di Filtrazione del Lipo Aspirato - Lipocell	69,2	362x275x73		X

Attraverso la combinazione delle peggiori configurazioni possibili e dei pesi maggiori dei prodotti per ciascun astuccio, si sono quindi calcolati i pesi totali delle SSU per ciascun caso. Nella tabella 6 sono riportati i risultati ottenuti per i prodotti sterilizzati a Raggi Gamma (SSU di dimensioni 60x40x40 cm), mentre nella tabella 7 i risultati per i prodotti sterilizzati a EtO (SSU di dimensioni 53,5x43,3x21,2 cm):

Tabella 6: casi peggiori per ciascun astuccio sterilizzato a Raggi Gamma

SSU 60x40x40 cm RAGGI GAMMA			
Astuccio (mm)	Numero massimo di astucci contenibili nella SSU	Peso peggiore del prodotto contenuto nell'astuccio (gr)	Peso totale (kg)
100x120x30	100	52	5,2
120x85x20	158	52	8,2
150x85x20	118	52	6,13
152x100x30	76	85	6,46
240x85x20	78	53	4,13
280x70x35,5	37	148	5,47
420x83x42	18	228	4,1
550x80x35	10	248	2,5

Tabella 7: casi peggiori per ciascun astuccio sterilizzato a EtO

SSU 53,5x43,3x21,2 cm EtO			
Astuccio (mm)	Numero massimo di astucci contenibili nella SSU	Peso peggiore del prodotto contenuto nell'astuccio (gr)	Peso totale (kg)
152x100x30	176	43	7,57
155x100x50	87	114	9,91
362x275x73	10	69,2	6,92

Lo studio ha quindi mostrato che i prodotti da considerarsi worst-case per il processo di trasporto dal punto di vista del peso sono risultati essere:

- “Cambra per osteotomia di Tibia e Femore mm. 5 lunga CR-COB-Molibdeno” (Cambra), contenuta nell’astuccio 120x85x20 mm, per i prodotti sterilizzati a Raggi Gamma;

- “Spheri-Lock - UHMWPE - Mis. Est. 52/61mm, interna Ø28MM” (SLP), contenuta nell’astuccio 155x100x50 mm, per i prodotti sterilizzati a EtO.

Tenendo conto però della definizione di worst-case di prodotto, ovvero che prodotti in grado di realizzare SSU molto pesanti non è detto che siano anche critici dal punto di vista geometrico e superficiale, si sono valutati anche tutti quei prodotti che, al contrario, sono considerati estremamente critici per il processo di trasporto dal punto di vista delle caratteristiche superficiali e geometriche, ma che non creano necessariamente SSU pesanti. Si sono quindi valutati attentamente anche tutti gli altri prodotti appartenenti al catalogo di LSM-MED, prestando particolare attenzione alla presenza di zone particolarmente appuntite, di taglienti, spigoli vivi, dentature, finiture superficiali abrasive e/o discontinue. L’analisi ha portato alla selezione di altri due dispositivi da sottoporre a validazione, più precisamente:

- “Supernail GT Standard 125° L.205mm Endomidollary Nail TI6AL4V” (Chiodo), contenuto nell’astuccio 280x70x35,5 mm, per i prodotti sterilizzati a Raggi Gamma;
- “Dispositivo di filtrazione del lipo aspirato – Lipocell” (Lipocell), contenuto nell’astuccio 362x275x73 mm, per i prodotti sterilizzati a EtO.

3.3.1 *Prodotti Gamma*

In questo paragrafo saranno trattati in maniera dettagliata i due prodotti sterilizzati a Raggi Gamma sopra citati e scelti per la validazione del processo di trasporto.

La “Cambra” non solo crea un impaccamento tale da realizzare la SSU con il peso maggiore fra tutti i prodotti sterilizzati con questa metodologia, ma è anche caratterizzata da geometrie e superfici che potrebbero facilmente generare eventuali danni al packaging primario durante il processo di trasporto, compromettendo così la barriera sterile. Come mostrato nelle figure 13 e 14, il dispositivo termina con punte acuminate ed è dotato di taglienti e dentature sulla superficie.



Figura 13: “Cambra per osteotomia di Tibia e Femore” Figura 14: “Cambra per osteotomia di Tibia e Femore”

Come riportato nel paragrafo precedente, il numero di “Cambre” necessario per la realizzazione della SSU con impaccamento peggiore è di 158; al momento della validazione però, il numero di tali dispositivi presente in magazzino prodotti finiti era di soli 38, molto inferiore rispetto al necessario. Pertanto, si è deciso di prelevarne un numero pari al sampling size, ovvero 30, e si è poi optato per l’utilizzo di n. 128 simulacri per raggiungere il numero totale richiesto. L’obiettivo del simulacro consiste nel riprodurre lo stesso peso dalla “Cambra”, senza la necessità che ne posseda anche le stesse caratteristiche geometriche e/o superficiali. Per questo motivo è stata individuata, dopo un’attenta ricerca, una “vite a testa svasata per stampi” (vedere figura 15), prodotto il cui peso è risultato essere di soli 0,3g maggiore rispetto a quello della “Cambra” (vedere figure 16 e 17) tale differenza influirà sul peso totale della SSU per una maggiorazione totale di 38,4g, quantità che può considerarsi trascurabile in rapporto al peso totale della SSU, ma comunque peggiorativa.



Figura 15: “Vite a testa svasata per stampi”



Figura 16: Peso della "Cembra"



Figura 17: Peso della "Vite a testa svasata per stampi"

Al fine di replicare con precisione le condizioni di trasporto, le viti utilizzate come simulacri sono state confezionate con le stesse modalità e con gli stessi materiali delle “Cambre”, ossia doppia busta Tyvek, busta protettiva in OPA/PE e astuccio 120x85x20 mm; inoltre, sugli astucci delle viti stesse sono state applicate la stessa tipologia di etichette de prodotto originale (vedere le immagini 18 e 19). Si precisa tuttavia che, in quanto non destinati a subire i test di verifica per la validità del processo, i simulacri non sono stati sottoposti al processo di sterilizzazione.



Figura 18: Confezionamento primario del simulacro



Figura 19: Confezionamento primario, astuccio ed etichette utilizzate per il simulacro

Il secondo dispositivo sterilizzato a Raggi Gamma che rientra nello studio è il “Chiodo”. Sebbene non rappresenti il worst-case assoluto in termini di peso massimo della SSU, esso presenta una soluzione geometrica denominata “becco di flauto” (vedere figure 20 e 21) che, complice il peso del prodotto, nel caso di forti urti o di una caduta della SSU durante il processo di trasporto, potrebbe ledere le saldature delle buste in Tyvek compromettendone la barriera sterile. Inoltre, la zona prossimale del dispositivo è caratterizzata da spigoli acuminati.



Figura 20: "Chiodo"



Figura 21: "Chiodo"

A differenza delle “Cambre”, i “Chiodi” disponibili in magazzino prodotti finiti al momento della validazione erano 37, proprio il numero richiesto per poter riempire al massimo la rispettiva SSU. Dei 38 pezzi prelevati ne verranno poi testati solamente 30, numero corrispondente al sampling size.

3.3.2 Prodotti EtO

I prodotti sterilizzati a EtO scelti per la validazione sono, come definito precedentemente, gli “SLP” e i kit “Lipocell”.

Gli “SLP” non solo creano un impaccamento tale da realizzare la SSU con il peso maggiore fra tutti i prodotti sterilizzati con questa metodologia, ma sono anche tra i pochi prodotti di LSM-MED che si sviluppano in tutte e tre le dimensioni, presentando una forma sferica e lati smussati. La loro altezza, in particolare, può causare possibili tensioni e stiramenti nel materiale del packaging primario, che in fase di trasporto, a seguito di urti e/o cadute della SSU, possono generare la rottura della barriera sterile. I dispositivi sono riportati nella figura 22.



Figura 22: "SLP"

Al momento della validazione, il numero di "SLP" disponibili in magazzino prodotti finiti era di 46, inferiore rispetto a quello necessario per realizzare l'impaccamento massimo della SSU, che consiste in 87 prodotti. Per risolvere tale problematica, si è adottato un approccio analogo a quello utilizzato per le "Cambre": sono stati prelevati 46 pezzi dal magazzino e i rimanenti 41 sono stati sostituiti da simulacri. Questi ultimi riproducono fedelmente la geometria e le dimensioni del prodotto, ma non essendo stati soggetti alle lavorazioni e finiture previste per gli "SLP", possono considerarsi worst-case rispetto a questi ultimi. Infatti, come è possibile vedere nelle figure 23 e 24, i simulacri non solo presentano, a differenza degli "SLP", spigoli vivi, che più facilmente possono danneggiare la barriera sterile, ma anche peso maggiore pari a 7,3 gr ciascuno, per un totale di 0,3 kg in più nell'unità di spedizione, peso che rimane comunque trascurabile rispetto al totale. Conseguentemente a ciò si è deciso di effettuare successivamente i test di verifica per la validità del processo di trasporto verranno effettuati su 30 dei 41 simulacri.



Figura 23: Visione superiore del simulacro



Figura 24: Visione inferiore del simulacro

Il kit “Lipocell, pur non essendo da considerarsi worst-case in termini di peso massimo della SSU, presenta non solo le dimensioni ed i volumi maggiori, ma è anche l’unico prodotto di LSM-MED sterile ad avere un confezionamento multiplo di elementi con geometrie e caratteristiche superficiali diverse tra loro. Tra gli elementi inclusi nel kit, si trovano aghi, cannule e trocar/divaricatori cutanei (vedere figura 25).

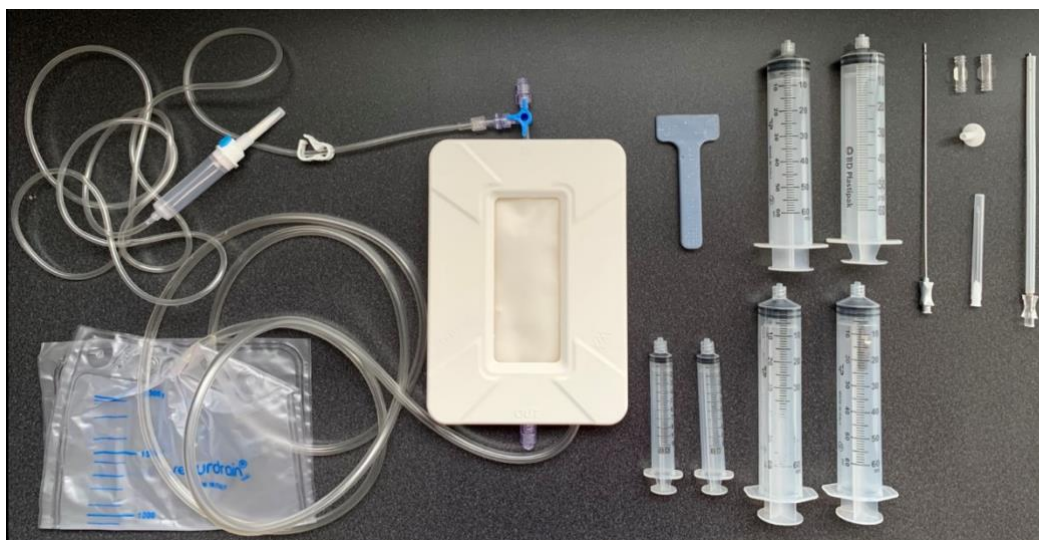


Figura 25: Dispositivi contenuti nel kit "Lipocell"

Al momento della validazione il numero di kit “Lipocell” a disposizione in magazzino era sufficiente per la realizzazione della corrispettiva SSU. Di conseguenza, sono stati prelevati 10 kit, i quali, a seguito della simulazione, saranno sottoposti ai test di verifica per la validità del processo di trasporto.

3.4 Realizzazione delle unità di spedizione

A seguito dell’individuazione del worst-case di processo e di prodotto e dopo aver sottoposto i dispositivi ai processi di confezionamento e sterilizzazione, gli stessi sono stati riposte nelle rispettive unità di spedizione (Type A ed EtO). È stato ritenuto opportuno posizionare in punti specifici tutti i prodotti che a seguito della simulazione di trasporto dovranno essere testati; in questo modo si vogliono ottenere dati utili per tutto il volume dell’unità di spedizione, prediligendo le posizioni più esterne, in quanto più soggette a possibili danni provocati da urti esterni e compressioni.

Si sono quindi realizzate le unità di spedizione per tutti e quattro i prodotti considerati come segue:

- Nelle figure 26 e 27 è riportato il posizionamento degli astucci contenenti le “Cambre” all’interno dell’unità di spedizione “Type A”. In entrambe le immagini sono individuabili i prodotti che andranno sottoposti a test perché diversamente etichettati.



Figura 26: primo piano del "Type A" contenente "Cambre"



Figura 27: secondo piano del "Type A" contenente "Cambre"

- La disposizione degli astucci contenenti i “Chiodi” all’interno dell’unità di spedizione “Type A” è riportata nella figura 28. Lo spazio rimasto vuoto dal posizionamento è stato riempito con carta a bassa densità (carta da pacchi).



Figura 28: posizionamento dei "Chiodi" all'interno del "Type A"

- La disposizione degli astucci contenenti gli “SLP” all’interno dell’unità di spedizione “EtO” è rappresentata nelle figure 29, 30 e 31. Anche in questo caso, come per le cambre, sono facilmente individuabili i prodotti che andranno sottoposti a test poiché diversamente etichettati. Lo spazio rimasto vuoto a seguito del posizionamento è stato anche in questo caso riempito con carta da pacchi.



Figura 29: primo piano dell'unità di spedizione "EtO" contenente "SLP"



Figura 30: secondo piano dell'unità di spedizione "EtO" contenente "SLP"



Figura 31: Terzo piano dell'unità di spedizione "Eto" contenente "SLP"

- La disposizione dei kit "Lipocell" all'interno dell'unità di spedizione "EtO" è riportata in figura 32.



Figura 32: Disposizione del kit "Lipocell" all'interno dell'unità di spedizione "EtO"

3.5 Laboratorio

3.5.1 Compilazione delle specifiche tecniche

Con riferimento alla norma ASTM D4169 [4] precedentemente nominata, a seguito dell'individuazione delle combinazioni da sottoporre a validazione, le unità sono state inviate a "Centrotecnica", laboratorio a cui LSM-MED si è affidata per procedere con l'esecuzione delle prove per la simulazione del trasporto.

Prima dell'invio delle unità, che è avvenuto il 22/02/2023, è stato necessario compilare dei documenti nei quali sono state riportate le specifiche tecniche richieste per le prove da eseguire presso il laboratorio. In questi documenti si è quindi dichiarato che cosa si vuole testare e come devono essere eseguite le prove, secondo quali norme e specifiche e quali criteri di accettazione adottare.

3.1.1 Verifica del report di laboratorio

In data 10/03/2023 LSM-MED ha ricevuto il rapporto di prova da parte di "Centrotecnica" ed ha subito proceduto con la verifica della conformità dell'esecuzione delle prove secondo specifiche tecniche.

Tutte le prove sono risultate essere conformi alle specifiche tecniche fornite e sono state eseguite attraverso l'aiuto di macchine apposite.

È importante sottolineare che durante la prova di impilamento nel veicolo, la quale è stata eseguita con una macchina di compressione da 25kN, è risultato che tutte le unità di spedizione sono riuscite a sopportare una forza applicata superiore al valore di accettabilità. Infatti:

- L'unità contenente i "Chiodi" è arrivata a sopportare una forza applicata pari a 4762,00 N, dopodiché ha subito una deformazione pari a 27,28 mm che ha interrotto la prova; il valore di accettabilità è di 2435,25 N.
- L'unità contenente le "Cambre" è arrivata a sopportare una forza applicata pari a 6605,00 N, dopodiché ha subito una deformazione pari a 20,87 mm che ha interrotto la prova; il valore di accettabilità è di 3467,20 N.
- L'unità contenente i kit "Lipocell" è arrivata a sopportare una forza applicata pari a 2850,50 N, dopodiché ha subito una deformazione pari a 13,87 mm che ha interrotto la prova; il valore di accettabilità è di 1937,86 N.

- L'unità contenente gli "SLP" è arrivata a sopportare una forza applicata pari a 4119,00 N, dopodiché ha subito una deformazione pari a 19,48 mm che ha interrotto la prova; il valore di accettabilità è di 2458,80 N.

3.6 Test di validazione

3.6.1 Test visivo

Come da protocollo, i campioni sono stati sottoposti a due test visivi del packaging secondario: uno prima della simulazione del trasporto e uno dopo.

Entrambi i test sono stati eseguiti sia da LSM-MED che da "Centrotecnica", i quali hanno verificato in un primo momento l'integrità del confezionamento secondario e degli scatoloni esterni e successivamente la possibile presenza di danneggiamenti provocati dal ciclo di simulazione del trasporto applicato.

Nelle figure 33 e 34 è riportata l'immagine delle unità di spedizione prima del trasporto in "Centrotecnica":



Figura 33: unità di spedizione prima dell'invio in "Centrotecnica"



Figura 34: unità di spedizione prima dell'invio in "Centrotecnica"

Nelle figure 35, 36 e 37 è invece possibile vedere le unità di spedizione a seguito della simulazione del trasporto e come queste abbiano riportato alcuni danni:



Figura 35: unità di spedizione a seguito della simulazione del trasporto



Figura 36: deformazione da compressione dell'unità di spedizione a seguito della simulazione del trasporto



Figura 37: deformazione da urto dell'unità di spedizione a seguito della simulazione del trasporto

Relativamente agli astucci interni, si è riscontrato un certo numero di danneggiamenti per ciascuna delle unità testate. In particolare:

- Nell'unità contenente i "Chiodi", sono stati individuati due astucci: uno presenta una leggera deformazione da urto su un lato (immagine 38), mentre l'altro presenta una deformazione da compressione (immagine 39).



Figura 38: deformazione da urto dell'astuccio contenente "Chiodi"



Figura 39: deformazione da compressione dell'astuccio contenente "Chiodi"

- Nell'unità contenente le "Cambre" un astuccio ha riportato una leggera deformazione da compressione (immagini 40 e 41):



Figura 40: deformazione da compressione dell'astuccio contenente "Cambre"



Figura 41: deformazione da compressione dell'astuccio contenente "Cambre"

- Nell'unità contenente i kit "Lipocell", un astuccio ha subito una leggera deformazione da compressione (immagine 42).



Figura 42: deformazione da compressione dell'astuccio contenente kit "Lipocell"

- Nell'unità contenente gli "SLP" sono stati individuati quattro astucci danneggiati: uno presenta una deformazione da urto (figura 43), mentre gli altri da compressione (immagini 44, 45 e 46):



Figura 43: deformazione da urto dell'astuccio contenente "SLP"



Figura 44: deformazione da compressione dell'astuccio contenente "SLP"



Figura 45: deformazione da compressione dell'astuccio contenente "SLP"



Figura 46: deformazione da compressione dell'astuccio contenente "SLP"

In nessuno di questi casi le deformazioni individuate sono da considerarsi una non-conforme, in quanto rientrano tutte nei criteri di accettabilità definiti. Per questo motivo il test si è concluso con esito conforme.

L'ispezione visiva del packaging primario è stata effettuata unicamente da LSM-MED, la quale non ha riscontrato anomalie come fori, lesioni, strappi o distacchi delle saldature. Rientrando quindi anche in questo caso nei criteri di accettabilità il test è da considerarsi conforme.

3.6.2 Dye Penetration

Come definito nel paragrafo 2.8, il Dye Penetration è un test il cui scopo è quello di verificare l'impermeabilità delle saldature del confezionamento primario. LSM-MED ha eseguito i test sui confezionamenti di "Cambre", "Chiodi" e "SLP", mentre per i kit "Lipocell" ha ritenuto opportuno rivolgersi a un fornitore esterno qualificato.

Al fine di assicurare la corretta esecuzione del test, le tecniche di svolgimento dello stesso sono state adattate per ogni dispositivo in base a un'accurata valutazione.

L'analisi condotta sul packaging di "Cambre" e "Chiodi" è stata la seguente: sono state tagliate circa entrambe le buste appartenenti al packaging primario, sia quella interna che quella esterna (figure 47 e 51); in questo modo è stato possibile rimuovere il prodotto contenutovi senza macchiarlo. Successivamente, l'inchiostro è stato iniettato in ogni metà busta tramite una pipetta, in una quantità sufficiente a formare uno strato di almeno 5mm. L'inchiostro è stato lasciato a contatto con ognuna delle tre saldature (figure 48, 49, 50, 52, 53 e 54) per circa 5 secondi e la presenza di eventuali non-conformità è stata osservata dal lato trasparente della busta.



Figura 47: taglio del confezionamento primario della "Cambra" previo "Dye Peentration Test"



Figura 48: "Dye Penetration Test" lato 1 busta esterna

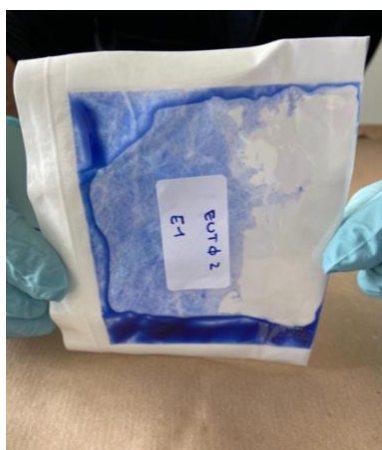
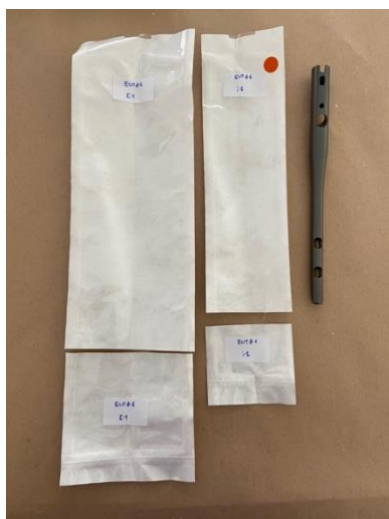


Figura 49: "Dye Penetration Test" lato 2 busta esterna



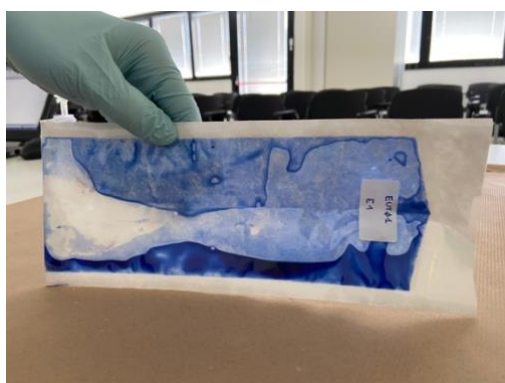
Figura 50: "Dye Penetration Test" lato 3 busta esterna



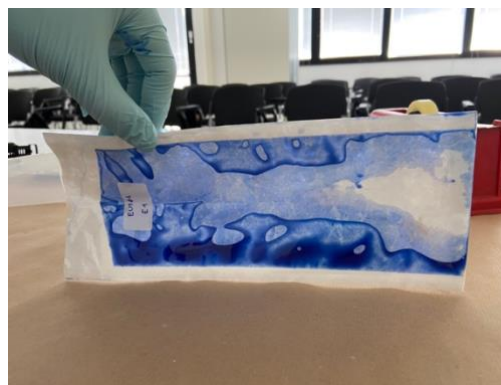
*Figura 51: taglio del confezionamento
Primario del “Chiodo” previo
“Dye Penetration Test”*



*Figura 52: “Dye Penetration Test”
lato 1 busta esterna*



*Figura 53: “Dye Penetration Test” lato 2
busta esterna*



*Figura 54: “Dye Penetration Test” lato 3
busta esterna*

Il 100% dei campioni (30 buste esterne e 30 buste interne), sia di “Cambre” che di “Chiodi” è risultato conforme ai criteri di accettabilità.

Per gli “SLP”, a causa della deformazione subita dalle buste per via della geometria del prodotto contenutovi all'interno, la metodologia di svolgimento del test è risultata differente. In un primo momento è stato effettuato un taglio della busta esterna (figura 55) che ha permesso di poter rimuovere la busta interna contenente il dispositivo. Successivamente all'interno di ciascuna delle metà della busta esterna è stato iniettato il colorante con l'aiuto di una pipetta, come descritto precedentemente. La busta interna è stata invece testata nel seguente modo: in questo caso non si è provveduto a effettuare un taglio della stessa per rimuovere il dispositivo contenutovi, bensì si è

proceduto con l'iniezione dell'inchiostro al suo interno tramite un lato della busta con Tyvek e l'aiuto di un ago (figura 56). Anche in questo caso l'inchiostro è stato lasciato a contatto con ogni saldatura per circa 5 secondi e l'eventuale presenza di difetti si è osservata tramite il lato trasparente del packaging (figure 57, 58 e 59).



Figura 55: taglio della busta esterna del confezionamento primario contenente "SLP" previo "Dye Penetration Test"



Figura 56: "Dye Penetration Test": iniezione dell'inchiostro tramite ago

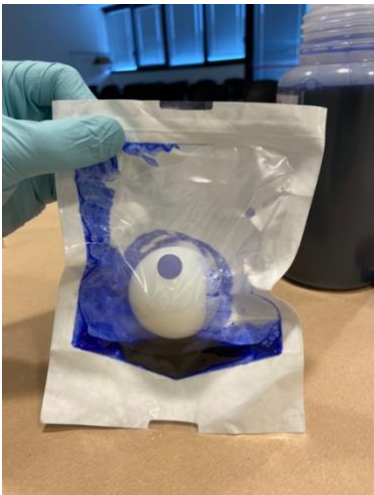


Figura 57: "Dye Penetration Test" lato 1 busta esterna



Figura 58: "Dye Penetration Test" lato 2 busta esterna



Figura 59: "Dye Penetration Test" lato 3 busta esterna

Anche in questo caso il 100% dei campioni è risultato conforme ai criteri di accettabilità.

Il fornitore al quale LSM-MED si è rivolta per l'esecuzione del "Dye Penetration" sui packaging del kit "Lipocell" ha ritenuto opportuno testare la busta esterna con il metodo B dell'ASTM F1929 [6], mentre le buste interne con il metodo A della stessa. Il fornitore ha dichiarato che il 100% dei campioni è risultato conforme ai criteri di accettabilità.

3.7 Redazione del razionale

I razionali sono documenti di sistema redatti con lo scopo di registrare i processi logici e le evidenze a supporto di decisioni prese.

Il razionale relativo alla validazione del processo di trasporto per prodotti in doppia busta Tyvek prende il nome di "RZ 39" ed è stato pubblicato il 24/04/2023 con Revisione 00. Esso descrive e razionalizza le scelte operative adottate per le attività di validazione del processo di trasporto per prodotti impiantabili sterili e kit monouso sterili di cui LSM-MED è fabbricante; il tutto avviene in accordo con la IOP-C-75-3-03 [18] di LSM-MED e con le normative di riferimento. In particolare, il razionale si focalizza sulla selezione delle tipologie di unità di spedizione soggette a validazione, sulle logiche di validazione, sulla scelta dei worst-case di prodotto e processo, sulla valutazione del ciclo di simulazione adottato e delle prove sostenute, sui risultati ottenuti e sulla gestione di eventuali deviazioni.

3.8 Redazione del rapporto finale di validazione

Il rapporto finale di validazione è un documento aziendale facente parte del SGQ e redatto dal responsabile delle validazioni al momento della conclusione della validazione. In esso vengono infatti riportati i risultati dei test effettuati a seguito, in questo caso, della simulazione del trasporto, al fine di dare evidenza della sua conformità rispetto a quanto imposto dal protocollo di validazione. Tale documento diventa quindi la registrazione della conformità della validazione di un processo produttivo.

Per il caso in esame sono stati riportati tutti risultati conformi ai criteri di accettabilità; pertanto, si considera il processo di trasporto dei dispositivi medici di LSM-MED confezionati in doppia busta Tyvek e sterilizzati sia a raggi gamma che ad ossido di etilene validato conforme, sicuro e stabile. Come previsto dal protocollo di validazione, la stabilità della stessa è garantita dal fatto che le unità di spedizione non potranno avere combinazioni di prodotto peggiorative rispetto a quelle usate in

validazione e del fatto che si applicano le specifiche istruzioni operative per la ripetibilità del confezionamento primario e secondario.

CONCLUSIONE

In conclusione, il presente studio ha affrontato in modo approfondito e sistematico la validazione del processo di trasporto nell'ambito dell'azienda LSM-MED e dei dispositivi ad essa correlati. Lo scopo principale era verificare che durante il trasporto i dispositivi non subissero danneggiamenti che potessero compromettere la loro sterilità e integrità.

Attraverso un rigoroso processo di progettazione, realizzazione e ottimizzazione, conformemente alle norme e alla documentazione interna del sistema di Gestione della Qualità di LSM-MED, è stato possibile garantire il rispetto delle normative applicabili e raggiungere gli obiettivi della validazione del processo di trasporto.

La scelta di utilizzare un approccio "worst-case" ci ha consentito di creare le condizioni peggiori in termini di processo e di prodotto tali per cui se queste condizioni vengono soddisfatte, tutte le altre lo saranno automaticamente.

Lo studio dei cicli di simulazione di trasporto presenti nella normativa di riferimento ci ha permesso di scegliere quello che ritenevamo più opportuno al caso, facendo ricadere la scelta sul ciclo che simulasse al meglio le condizioni che si verificano durante un ordinario trasporto. I test successivi hanno consentito di individuare eventuali problematiche legate ai packaging e ai prodotti contenitivi, fornendo così un quadro completo dell'integrità e della sterilità dei dispositivi.

L'effettuazione in prima persona dei test post simulazione mi ha permesso di verificare l'eventuale presenza di danni, sia ai packaging contenenti il prodotto sia al prodotto stesso.

Al concludersi del mio lavoro posso affermare che lo scopo della Validazione del Processo di Trasporto per dispositivi medici è stato raggiunto con successo. I risultati ottenuti dai test condotti hanno infatti dimostrato la totale conformità dei prodotti e dei relativi imballaggi, evidenziando l'efficacia delle misure adottate per garantire la sicurezza del processo di trasporto. Ciò ha permesso di dichiarare e di confermare che il processo di trasporto dei dispositivi biomedicali in LSM-MED avviene in conformità alle normative e ai requisiti di qualità.

In definitiva, la validazione del processo di trasporto rappresenta un passo fondamentale per garantire la sicurezza e l'integrità dei dispositivi biomedicali, nonché per conformarsi alle normative vigenti. L'approccio metodologico adottato e i risultati ottenuti contribuiscono a migliorare la qualità complessiva del processo di trasporto in LSM-MED, fornendo una base solida per la continuità delle operazioni e la fiducia dei clienti nell'affidabilità dei dispositivi forniti.

Bibliografia

- [1] Organizzazione Internazionale degli Standard, *UNI EN ISO 13485*.
- [2] Sistema Gestione Qualità LSM-MED, *PGQ C-75-3: Validazione dei Processi di Produzione*.
- [3] *Regolamento UE 2017/745*, 2017.
- [4] Organizzazione Internazionale degli Standard, *ASTM D4169-22: Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems*.
- [5] Organizzazione Internazionale degli Standard, *ASTM F1886/F1886-M: Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection*.
- [6] Organizzazione Internazionale degli Standard, *ASTM F1929-15: Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration*.
- [7] Sistema Gestione Qualità LSM-MED, *PGQ-C-42-1: Gestione dei Documenti e delle RegISTRAZIONI*.
- [8] Organizzazione Internazionale degli Standard, *UNI EN ISO 11137*.
- [9] Organizzazione Internazionale degli Standard, *UNI EN ISO 10993-7*.
- [10] Sistema gestione Qualità LSM-MED, *IOP-C-75-3-09*.
- [11] Organizzazione Internazionale degli Standard, *ASTM D4332-22: Standard Practice for Conditioning Containers, Packages or Packaging Components for Testing*.
- [12] Organizzazione Internazionale degli Standard, *ASTM D5276-19: Standard Test Method for Drop Test of Loaded Containers by Free Fall*.
- [13] Organizzazione Internazionale degli Standard, *ASTM D642-20: Standard Test Method for Determining Compressive Resistance of Shipping Containers, Components and Unit Loads*.
- [14] Organizzazione Internazionale degli Standard, *ASTM D999-08 (2015): Standard Test Method for Vibration Testing of Shipping Containers*.
- [15] Organizzazione Internazionale degli Standard, *ASTM D6653/6653M-13 Standard Test Method for Determining the Effects of High Altitude on Packaging Systems by Vacuum Method*.
- [16] Organizzazione Internazionale degli Standard, *ASTM D4728-17: Standard Test Method for Random Vibration Testing of Shipping Containers*.

[17] Organizzazione Internazionale degli Standard, *ASTM F3039-15: Standard Test Method for detecting Leaks in Nonporous Packaging of Flexible Barrier Materials by Dye Penetration.*

[18] Sistema Gestione Qualità LSM-MED, *IOP-C-75-3-03: Protocollo di Validazione del Processo di Trasporto.*

Ringraziamenti

Ringrazio tutti coloro, che anche in minima parte mi sono stati vicini durante il mio percorso universitario.

Grazie alla professoressa e mia relatrice Micaela Morettini che mi ha aiutata nella stesura della tesi dandomi preziosi consigli.

Grazie al mio correlatore Luca Pagliarani, che ha dedicato il suo tempo ed impegno affiancandomi durante il tirocinio, fidandosi di me e delle mie capacità dal primo giorno.

Durante questo percorso ho vissuto momenti di alti e di bassi e con me i miei genitori, che hanno pianto e gioito insieme a me. Il mio ringraziamento più grande va a voi che non solo mi avete permesso di portare avanti i miei studi, ma l'avete fatto credendo in me più di quanto io abbia mai creduto in me stessa. Siete il mio pilastro e la mia aspirazione di vita, grazie per aver saputo fare di ogni mia lacrima un punto da cui ripartire e di ogni mio successo un momento da ricordare.

Grazie a mio fratello Giacomo, che è il miglior regalo che mamma e papà potessero farmi.