



IL MONDO REGOLATO DEI LABORATORI  
*Percorsi diversi per un obiettivo comune:  
qualità dei dati e ottimizzazione dei costi*

## QUALITY CONTROL PROCESS MAPPING

**Autore: Dr. Tomaso Dameno**

*Helsinn Chemicals*

26 Febbraio 2009 - Roma

# INDICE DEGLI ARGOMENTI



✓ Il Background

✓ Cenni di teoria sulla Process Mapping

✓ L'applicazione al nostro caso

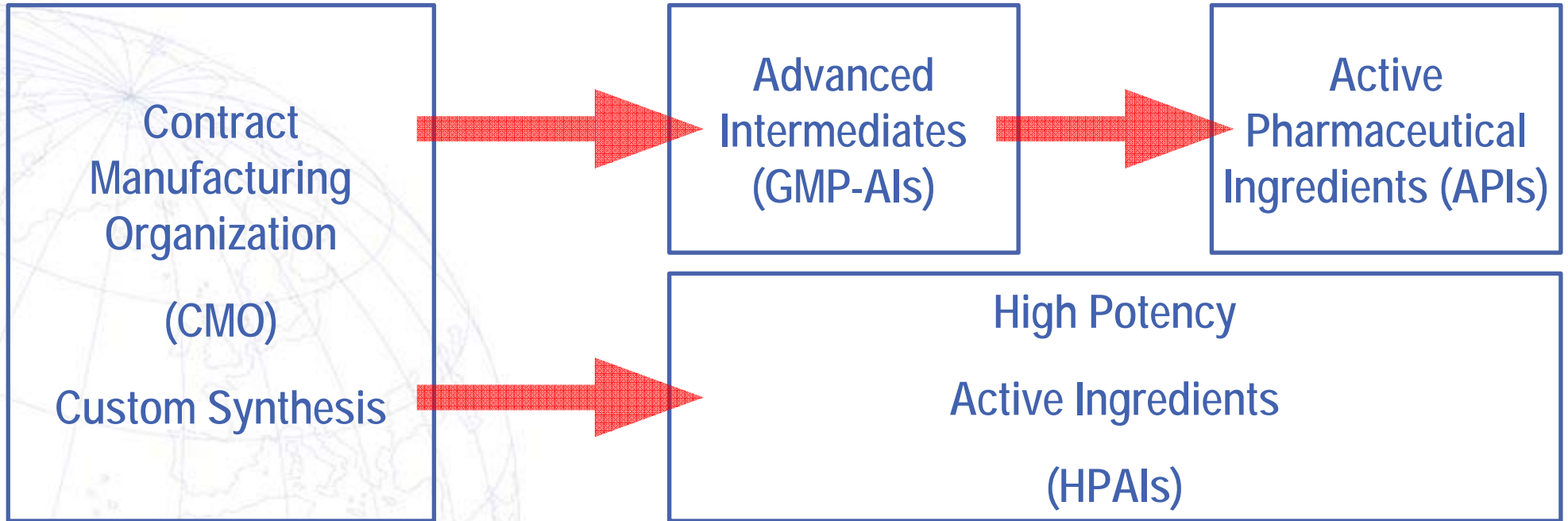
✓ Come usare il prodotto della Process Mapping

✓ Conclusioni

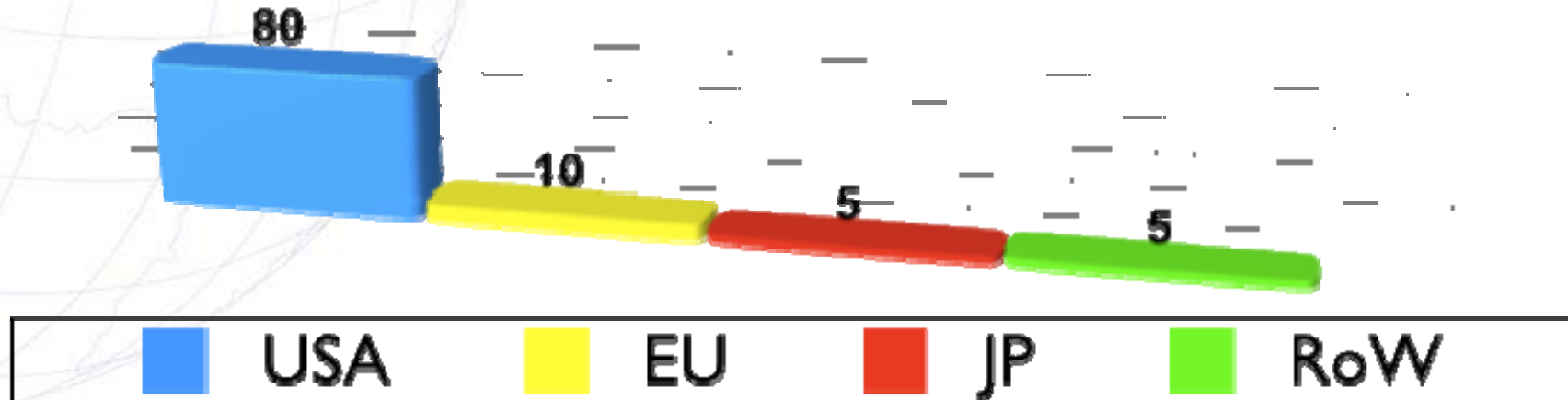


## IL BACKGROUND

# LA HELSINN CHEMICALS



## Portafoglio clienti % (30 attivi)



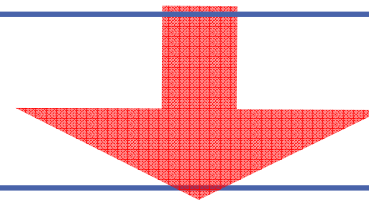
# LE SFIDE DI UNA CMO MODERNA



Numero sempre più elevato di clienti diversi  
Progetti più complessi e multi step

Aumento del livello dei Quality Stds (autorità)  
Requirements da clienti (current industry Std)  
Mantenimento di un alto livello di compliance

Volume di documentazione sempre maggiore



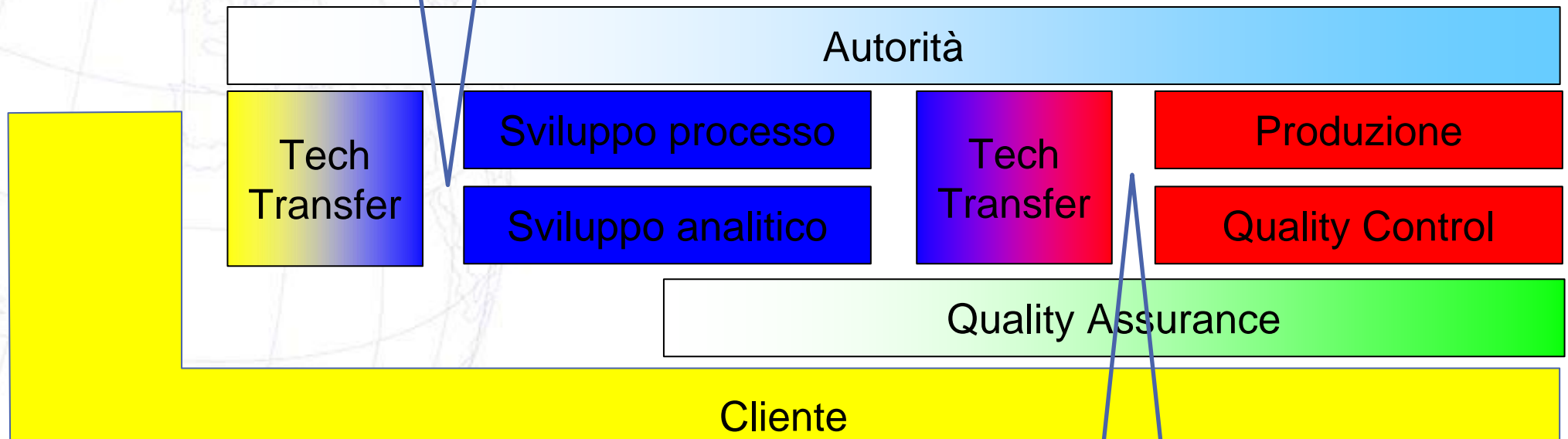
Efficienza nel Project Management

Rispetto delle timelines

Efficienza nelle comunicazioni

# IL RUOLO DEL LABORATORIO DI SVILUPPO

Valuta i Tech Packages ricevuti dal BD  
Sviluppa il processo chimico (Lab Scale)  
Sviluppa il pacchetto analitico (metodi)

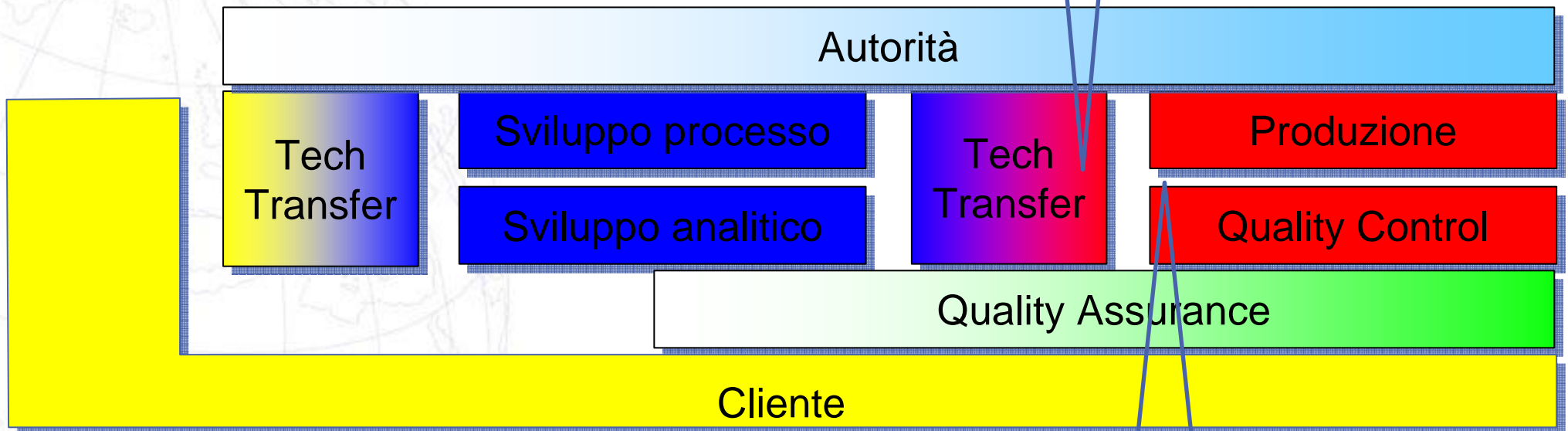


Trasferisce (industrializza) il processo in produzione  
Trasferisce il pacchetto analitico al Quality Control

# IL RUOLO DEL LABORATORIO DI QUALITY CONTROL

Riceve e convalida i metodi per SM, IPCs e APIs

Riceve e formalizza (GMP) tutte le specifiche



Trasferisce eventuali metodi a Contract Labs

Gestisce lo sharing di tutta la documentazione con i clienti

Esegue tutte le analisi (SMs, IPCs e APIs)

Revisiona e approva tutti i risultati analitici

# GLI OBIETTIVI





## LA TEORIA

# LA PROCESS MAPPING

## Il Processo

Trasformazione di uno o più "Inputs" in uno o più "Outputs" a valore aggiunto

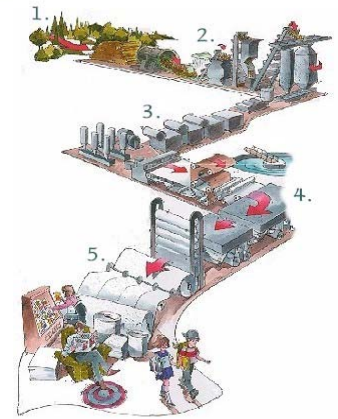
## La Process Mapping

Schematizzazione di una sequenza di eventi che generano un prodotto. Una mappa può riferirsi a sub-mappe per descrivere sub-processi

Il livello di dettaglio è importantissimo perchè il lavoro sia gestibile

## Il Team

E' di fondamentale importanza riunire un team multidisciplinare e che accolga persone di tutti i livelli operativi (operatori ... dirigenti)



# PERCHE' USARE LA PROCESS MAPPING

Focalizza  
l'attenzione  
sull'efficienza

Spesso  
permette  
di  
ottenere  
un  
consenso  
unanime

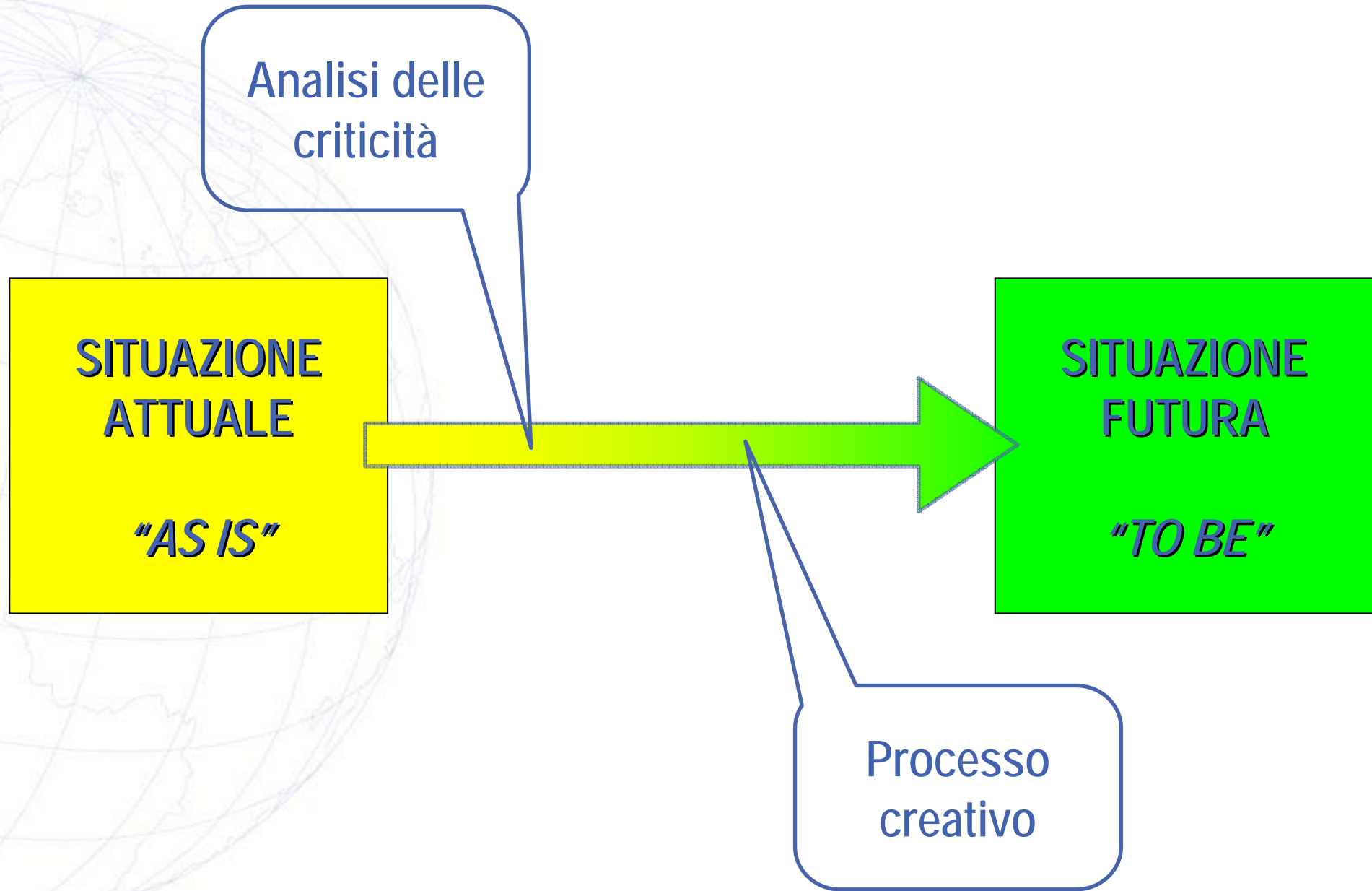


Facilita  
la  
profonda  
consapevolezza  
del  
processo  
globale

Consente di avere una  
profonda conoscenza  
dei dettagli

Permette di  
standardizzare e  
migliorare i processi

# IL PRESENTE E IL FUTURO NELLA PROCESS MAPPING



# GLI EVENTI E IL VALORE AGGIUNTO

## Gli elementi CON valore aggiunto

Trasformano il "prodotto" o "lo stato di un prodotto" in qualche modo



## Gli elementi SENZA valore aggiunto

Normalmente "non si percepisce alcuna differenza" quando vengono eliminati

Normalmente generano: ritardi, lungaggini, ulteriori operazioni, pause, errori

Spesso sono operazioni che vengono fatte con scarsa responsabilità e necessitano di controlli successivi

VS



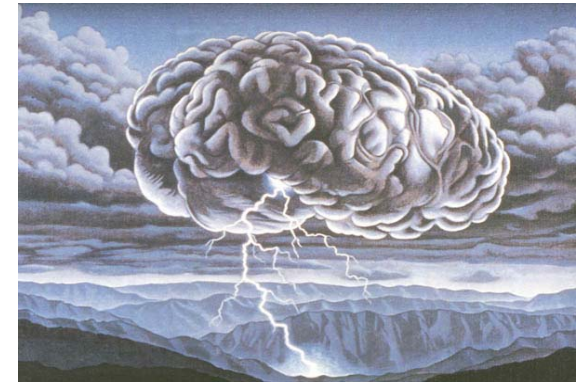
# LE TECNICHE DA USARE

## BrainStorming

Usa esperienza e creatività di tutti i membri

Ognuno riparte dal limite raggiunto dall'altro

Importante avere una vasta gamma di discipline



## Colombo Approach

Pone domande per stimolare il pensiero

Guida le persone sugli aspetti critici

*Stimolare la ricerca di soluzioni*

*Focalizzare l'attenzione su opportune aree*

*Evitare che il team cominci a "girare intorno ad un palo"*

# LA METODOLOGIA

## 1) Focalizzarsi sugli Elementi **SENZA** Valore Aggiunto (NAVs)

Eliminarli o migliorarli

Classificarli in funzione della criticità

(Sono aspetti ignorati per anni)

(Facili e poco costosi da eliminare)

Facili e poco costosi da eliminare

## 2) Focalizzarsi sugli Elementi **CON** Valore Aggiunto (AVs)

Stimolare la ricerca di nuove idee a valore aggiunto

Classificarle in funzione della facilità di implementarle

Identificare quelle che hanno grandi prospettive di miglioramento

Valutare se da un AV può nascere uno o più NAV

# L'APPROCCIO CREATIVO

Stare focalizzati sul problema

Incoraggiare anche idee molto futuristiche

Assicurarsi che non si segua lo stesso "treno di idee" troppo a lungo

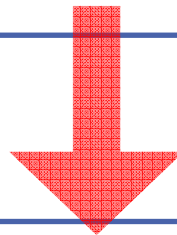
Incoraggiare le persone a usare vecchie idee per crearne di nuove

Facili e poco costosi da eliminare



Cercare punti che servano come "leve"

Questi punti, se cambiati, portano a enormi e veloci miglioramenti



Identificare chiaramente tutti i potenziali miglioramenti

**OTTENERE IL CONSENSO**



**APPLICAZIONE AL NOSTRO CASO**

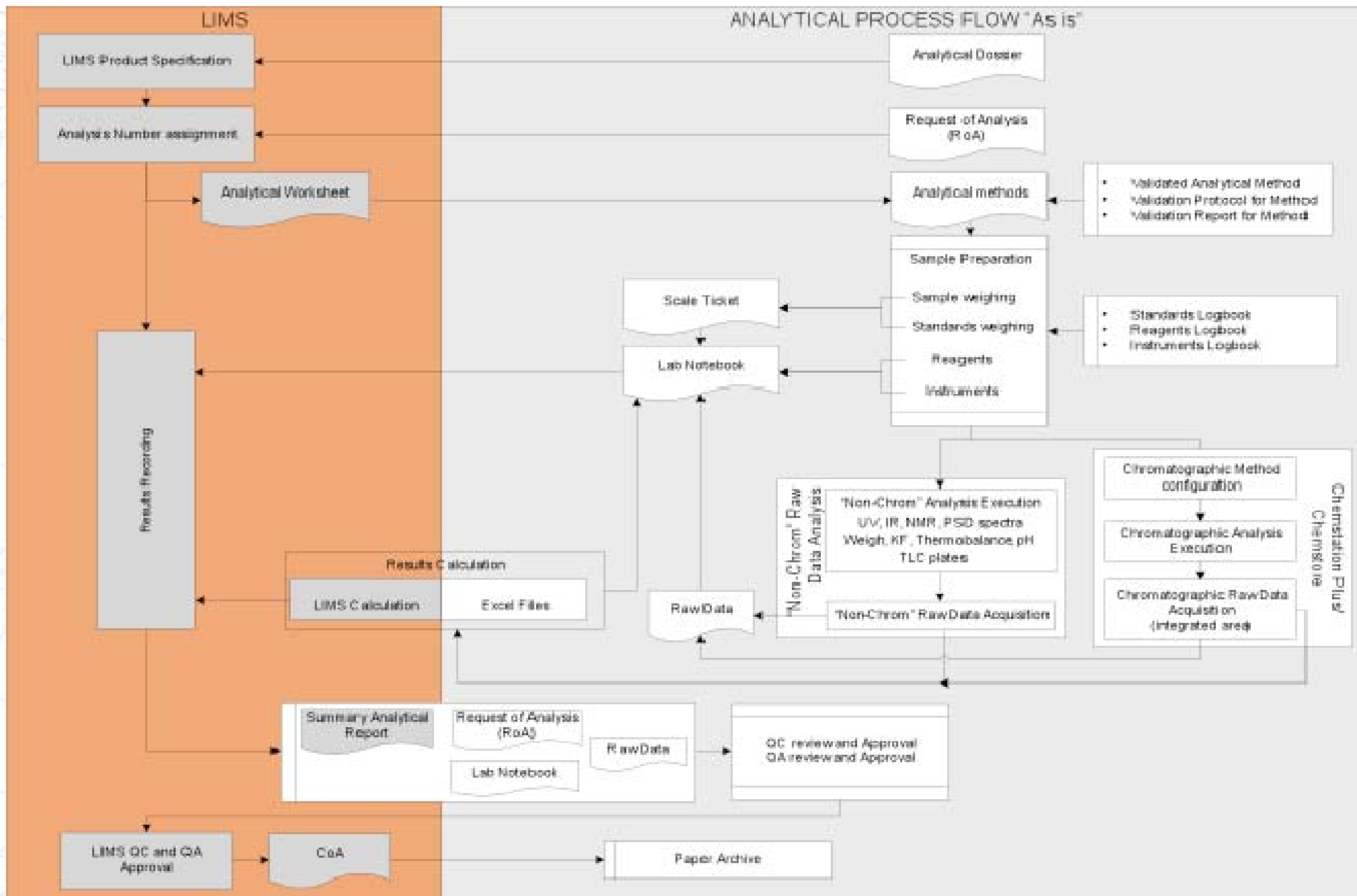
# LA MAPPA DELLA SITUAZIONE ATTUALE

## La Mappa della Situazione Corrente (AS IS)

Visualizza graficamente la sequenza degli eventi che (at present) avvengono e che portano al risultato del processo preso in esame



# LA SITUAZIONE ATTUALE - LA MAPPA



# LA SITUAZIONE ATTUALE - LA DESCRIZIONE

Based on the approved Analytical Dossier (paper format), the Product Specification (analysis to be performed, related methods and acceptance criteria for a product) is created in LIMS.

The analytical process starts with a Request of Analysis (paper format).

The request is created in LIMS which is automatically associated with the related Product Specification and the number of analysis is automatically generated by LIMS.

The Analytical Worksheet, identified by the number of analysis and including the test list to be performed, is printed through LIMS, approved and assigned to the Analyst (an analysis contains multiple tests).

Based upon the Analytical Worksheet, the Analyst selects the relevant validated analytical methods (paper format) in order to execute the tests.

The methods could be validated according to validation protocols and reports (archived in paper format). Validated methods, protocols and reports are reviewed and approved manually.

The Analyst starts the sample preparation. This process involve the following steps:

- Weigh of samples and acquisition of paper scale tickets;
- Weigh of standards according the related Standards Logbook with emission of scale tickets;
- Use of reagents according the related Reagent Logbook;
- Use of several not-chromatographic instruments recording the operation on the related Instrument Logbook.

All activities related to the sample preparation are manually recorded in the Laboratory Notebook together with the relevant raw data and documented evidence produced; after the completion of the activities the paper notebook is signed by the Analyst.

# LA SITUAZIONE ATTUALE - LA DESCRIZIONE

The samples are used for the analysis execution through Chrom and Non-Chrom Instruments setting the analysis method.

The executed activities are recorded in the relevant Instruments Logbook.

All raw data and results calculated through LIMS or excel files are recorded and signed by the Analyst in the paper Notebook.

The final produced results are manually inserted in LIMS.

At the end of the analysis, the Summary Analytical Report is produced and printed in LIMS.

All the process is reviewed for approval by the QC and QA. Particularly, they review and sign all documentation produced during the whole analytical process:

Request of Analysis;

- Raw data;

- Lab Notebook;

- Summary Analytical Report.

After the QC and QA approval in LIMS, the "Certificate of Analysis" (CoA) is created through LIMS, printed, signed and archived together with all produced documentation.

# ANALISI DELGLI EVENTI SENZA VALORE AGGIUNTO

NAVs	Effetto	Criticità
<p>LIMS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aggiornamenti HW e SW maggiori necessari</li> <li>• Presto fuori supporto</li> <li>• Uso di una piccola % di funzioni</li> </ul>	Business Continuity	ALTA
<p>CHEMPLUS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aggiornamenti HW e SW maggiori necessari</li> <li>• Presto fuori supporto</li> </ul>	Business Continuity	ALTA
Dalla produzione devono creare una richiesta di analisi cartacea e consegnarla	Molto tempo richiesto	BASSA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La documentazione del LIMS é ibrida (elettronica/cartacea)</li> </ul>	Tutto ciò che non è stampato non è valido ai fini regolatori	MEDIA
Gestione cartacea di specifiche e metodi	Molto tempo richiesto Sharing laborioso	ALTA
Uso del quaderno di laboratorio personale	Molto tempo richiesto Errori durante la trascrizione	MEDIA
I calcoli non vengono fatti in un unico ambiente	Possibilità di errori Molto tempo per revisione	MEDIA

# ANALISI DELGLI EVENTI SENZA VALORE AGGIUNTO

NAVs	Effetto	Criticità
La revisione del QC viene fatta usando molti documenti diversi	Possibilità di errori Molto tempo per revisione	ALTA
QA ha bisogno di molto tempo, spazio per approvare le analisi di rilascio	Possibilità di errori Molto tempo per revisione	ALTA
<ul style="list-style-type: none"><li>• Molti flussi di archiviazione di documentazione diversa e molto voluminosa</li><li>• Richiesto il controllo delle copie e versioni distribuite della documentazione</li></ul>	Molto tempo richiesto Controllo versioni Spazio archivi insufficiente	MEDIA
Sharing dei dati analitici cartacei	Molto tempo richiesto Scarsa sicurezza	ALTA
Gestione cartacea di tutti i log books di laboratorio	Molto tempo richiesto Possibilità di errore	BASSA
Protocolli di convalida e trasferimento metodi cartacei	Molto tempo richiesto	MEDIA
I dati dagli strumenti non cromatografici vengo trascritti a mano e si usano molti scontrini	Molto tempo richiesto Possibilità di errore	BASSA

# LA MAPPA DELLA SITUAZIONE FUTURA

## La Mappa della Situazione Futura (TO BE)

Una volta creata la mappa della Situazione Corrente, il Team ha una percezione molto chiara di quali potrebbero essere i miglioramenti.

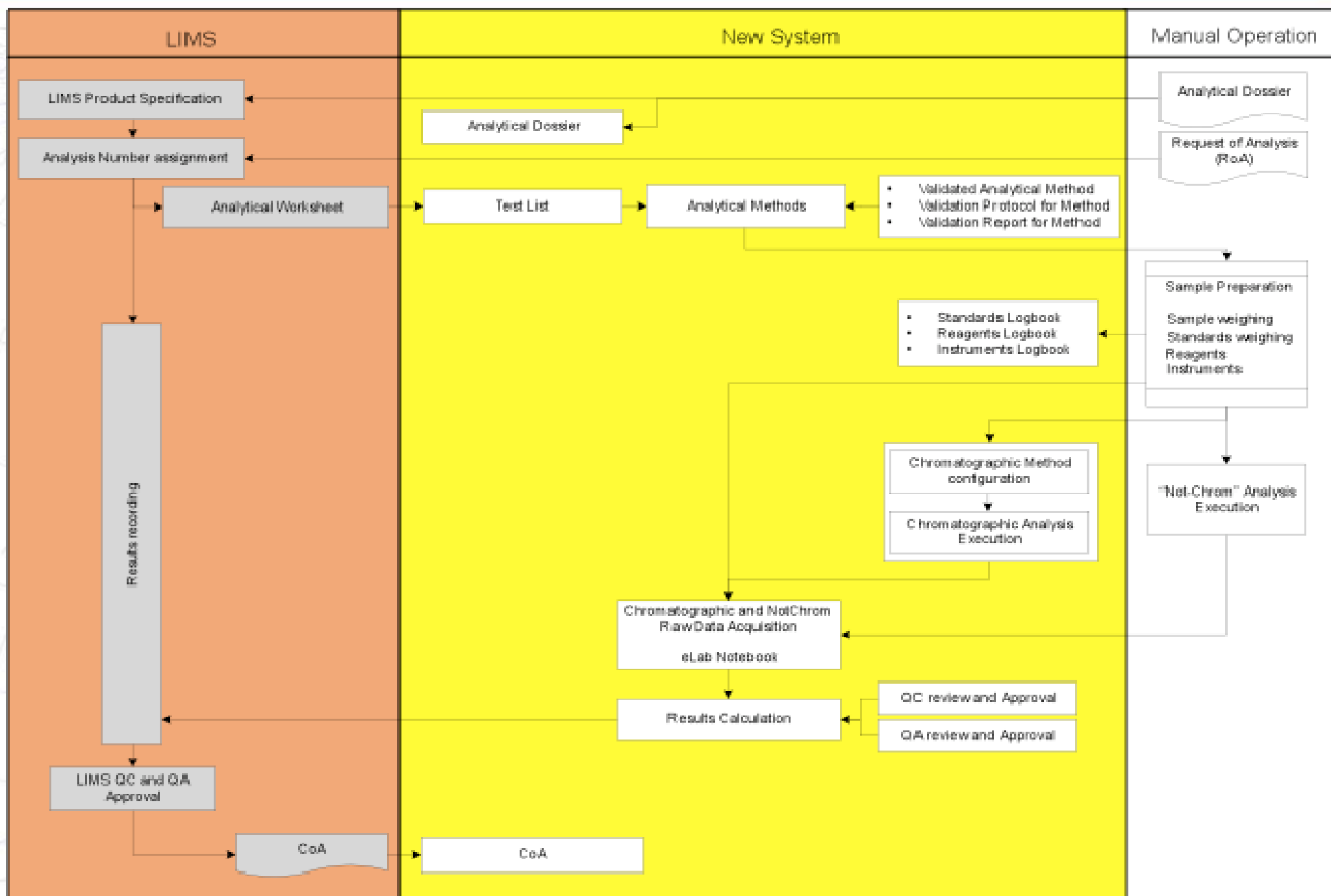
Eliminando gli NVA dalla Situazione corrente, ci si focalizza sui AV e sulle relazioni causa-effetto.

Considerando i limiti tecnici, i costi e i tempi, si possono ora inserire le soluzioni trovate con BrainStorming e Colombo Approach nella mappa della Situazione Futura.

Facilmente si può poi compararle con la situazione corrente.



# LA SITUAZIONE FUTURA - LA MAPPA



# LA SITUAZIONE FUTURA - LA DESCRIZIONE

## MASTER RECORDS

The Analytical Dossier shall be archived in the New System in .pdf format.

The New System shall manage the review and approval phases of the Analytical Dossier through three different approval level and related electronic signature.

LAPIS shall manage the Analytical Method Validation/Transfer activities together with the related Protocol and Report.

The New System shall manage the electronic review and approval sessions of the Validation Protocols and Reports and of the Validated Analytical Methods.

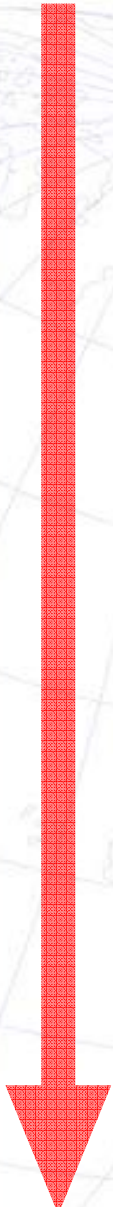
## ANALYTICAL PROCESS

The analytical process starts with a Request of Analysis (paper format).

The request is inserted in the LIMS and together with the related Product Specification; the number of analysis is then generated in LIMS.

The Analytical Worksheet, identified by the number of analysis and including the tests list to be performed, is created by LIMS.

The Analytical Worksheet data shall be automatically transferred by LIMS to the LAPIS through the interface in order to create the Test List (electronic format). LAPIS shall include the possibility to review and to approve this list by the authorized users.



# LA SITUAZIONE FUTURA - LA DESCRIZIONE

According to the Test List and the associated validated analysis method, the Analyst starts the sample preparation.

Laboratory instruments shall be interfaced with LAPIS in order to automatically acquire the raw data from the used instruments.

LAPIS shall include an electronic Laboratory Notebook where the activities executed and the utilized instrument during the sample preparation and/or substances identification shall be recorded.

This Notebook shall allow the review and approval processes through an Electronic Signature mechanism.

LAPIS shall allow to query the electronic Laboratory Notebook in order to produce the Instrument Logbook, Standard Logbook and Reagents Logbook

LAPIS shall be able to manage chromatographic analysis using analysis method validated and archived by the system itself.

The Chrom and Not-Chrom raw data shall be collected by the system in order to calculate the results.

The system shall be able to configure and execute specific calculations of the results.

The System shall then allow the review and approval of all produced results through electronic signature by QC and QA. The approved results shall be transferred from the New System to the LIMS through the interface.

In LIMS these results are subjected to the LIMS QC and QA approval and then the "Certificate of Analysis" (CoA) is issued.

# LA SITUAZIONE FUTURA - LA DESCRIZIONE

The CoA is printed through LIMS, manually signed and archived in the Batch Record in paper format; the equivalent electronic document (e.g. PDF) shall also be transferred to the New System for the electronic archiving.

The New System shall manage the review and approval phases of the CoA and related electronic signature.

According to the different phases to be managed by the new system, the Process Requirements are grouped in the following topics:

- Method validation/Transfer management.
- Chromatographic analysis management and Chrom Instruments List that shall be interfaced with the new system.
- Not-Chromatographic analysis management and Not-Chrom Instruments List that shall be interfaced with the new system.
- Electronic Laboratory Notebook
- Data and Documentation management and archiving
- External Access for Third Party Data Sharing
- Interfaces

# FACCIAMO UN CONFRONTO

AS IS	TO BE	Migliorativo?
<p>LIMS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aggiornamenti HW e SW maggiori necessari</li> <li>• Presto fuori supporto</li> <li>• Uso di una piccola % di funzioni</li> </ul>	Sostituito con soluzione unica HW e SW moderni e con full support	SI
<p>CHEMPLUS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aggiornamenti HW e SW maggiori necessari</li> <li>• Presto fuori supporto</li> </ul>	Sostituito con soluzione unica HW e SW moderni e con full support	SI
Dalla produzione devono creare una richiesta di analisi cartacea e consegnarla	Richiesta di analisi elettronica (con barcode)	SI
• La documentazione del LIMS é ibrida (elettronica/cartacea)	Solo e-docs	SI
Gestione cartacea di specifiche e metodi	Solo e-docs	SI
Uso del quaderno di laboratorio personale	Integrato ed elettronico nel flusso di esecuzione e documentazione delle analisi	SI
I calcoli non vengono fatti in un unico ambiente	Unico ambiente convalidato	SI

# FACCIAMO UN CONFRONTO

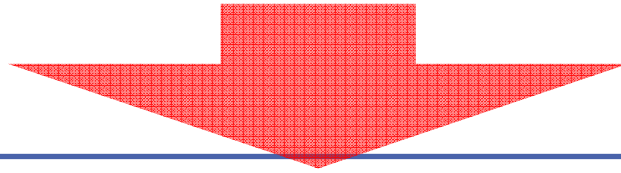
AS IS	TO BE	Migliorativo?
La revisione del QC viene fatta usando molti documenti diversi	Unico flusso di revisione con tutti i dati necessari	SI
QA ha bisogno di molto tempo, spazio per approvare le analisi di rilascio	Unico flusso di revisione con tutti i dati necessari	SI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molti flussi di archiviazione di documentazione diversa e molto voluminosa</li> <li>• Richiesto il controllo delle copie e versioni distribuite della documentazione</li> </ul>	Central repository	SI
Sharing della documentazione	Sistema sicuro e semplice per sharing elettronico	SI
Gestione cartacea di tutti i log books di laboratorio	Sistema elettronico	SI
Protocolli di convalida e trasferimento metodi cartacei	Modulo SW dedicato	SI
I dati dagli strumenti non cromatografici vengo trascritti a mano e si usano molti scontrini	Acquisizione automatica con possibilità di comparazione e uso	SI



**USARE IL PRODOTTO  
DELLA PROCESS MAPPING**

# DI COSA ABBIAMO BISOGNO?

## Sistema globale per Lab Sviluppo e Quality Control



Gestione di tutti gli strumenti cromatografici

Acquisizione dati da tutti gli altri strumenti



Esecuzione di tutti i calcoli

Quaderni elettronici

Log books elettronici

Pianificazione > esecuzione > revisione > approvazione delle analisi

Gestione documentazione (central repository)

Sharing della documentazione

Paperless system

# ACTION PLAN

Identificazione sul mercato di potenziali Vendors

Stesura documento di bURS e invio ai Vendors

Valutazione (soluzione tecnica + quotazione)

Valutazione degli sforzi aggiuntivi (convalida)

Selezione lista ridotta di fornitori per Demo

Vendor Comparison

Vendor Selection



# business USER REQUIREMENTS

Costi addizionali

Compliance

VALIDATION REQUIREMENTS									
Code	Title	Description							
	Validation	The system shall be validated to ensure accuracy, reliability and consistent intended performance.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>21 CFR Part 11</th> <th>EU GMP Annex 11 (2008)</th> <th>ICH Q7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>11.10 (a)</td> <td>7.1</td> <td>5.4</td> </tr> </tbody> </table>	21 CFR Part 11	EU GMP Annex 11 (2008)	ICH Q7	11.10 (a)	7.1	5.4
21 CFR Part 11	EU GMP Annex 11 (2008)	ICH Q7							
11.10 (a)	7.1	5.4							

PROCESS REQUIREMENTS											
PHASE											
Code	Operation	Description									
	Results approval	The system shall allow different levels of review and approval of the results and customer calculated results. Every level of review and approval must be signed electronically. The system shall allow for remote users (e.g. customers) to approve the results.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>ES</th> <th>Std</th> <th>Config</th> <th>Custom</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>YES</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	ES	Std	Config	Custom	YES			
ES	Std	Config	Custom								
YES											

TECHNOLOGICAL REQUIREMENTS		
Code	Description	Comments
	Language	The system shall be provided in Italian language.
	Data Base	The system shall be provided with a Database system for the collection, storage, and maintenance of data.

SUPPLIER REQUIREMENTS		
Code	Description	Comments
	Supplier Quality System	The System shall be developed in a proper quality environment with respect to the appropriate standard.
	Contract of Assistance	Contract of Assistance must be drawn up with the supplier who shall provide technical phone support (help desk): at least from 8:00 AM to 17:00 PM local time.
	Contract of Maintenance	Contract of Maintenance must be implemented with the supplier who shall provide local onsite technical support as needed at least 1 in 8 hours since request of assistance.

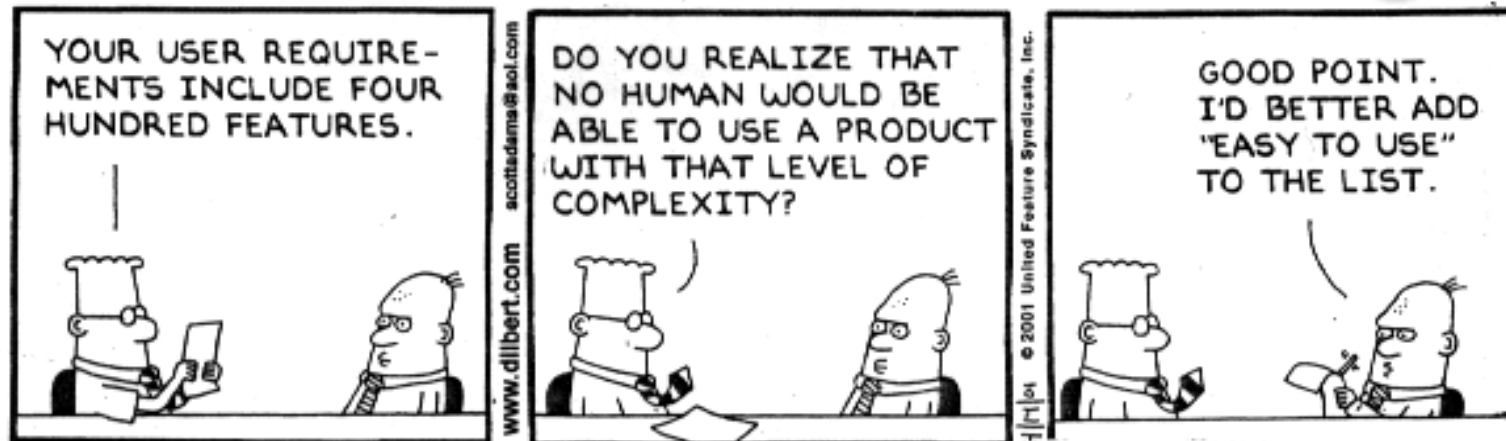


## CONCLUSIONI

# SVANTAGGI DELLA PROCESS MAPPING

- ✓ Necessita di un investimento di tempo e risorse importante
- ✓ Cambio di approccio (mentalità) notevole per i partecipanti

**DILBERT** by Scott Adams



# VANTAGGI DELLA PROCESS MAPPING

Creazione di un nuovo processo con:

**Compliance  
Convalida**



**Qualità e  
sicurezza dei dati**



**Ottimizzazione risorse  
e di tempo**



**CONTROLLO E RIDUZIONE DEI COSTI**

GRAZIE PER L'ATTENZIONE !



DOMANDE?