

PR 057 07

Scadenza: 07/2029

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

<i>sigla</i>	<i>titolo</i>	
PR 057 07	SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B	
Redatto da:	<i>Firma</i>	<i>data</i>
Manutenzione		
Approvato da:	<i>Firma</i>	<i>data</i>
Responsabile Manutenzione		
Responsabile Produzione		
Responsabile Controllo Qualità		
Qualified Person		
Quality Assurance Manager		

<i>edizione</i>	<i>data</i>	<i>revisioni e modifiche</i>
01	19/12/2003	Prima emissione.
02	26/07/2006	Riedizione per scadenza del documento. Rinumerazione dei paragrafi per aggiornamento delle parti riguardanti chiller e pompe acqua glicolata e eliminazione della torre evaporativi. Modifiche minori agli Allegati B e C.
03	11/07/2011	Revisione generale del testo.
04	24/11/2011	Introduzione caldaia Garioni GMT/V 200 in accordo a CCF 11/009: "Allacciamento nuovo generatore di vapore industriale"; modifica titolo e allegati.
05	25/11/2016	Revisione generale del testo e modifiche al paragrafo 7 relative alla fase di addolcimento dell'acqua.
06	11/01/2019	Revisione generale del testo e degli allegati in accordo a CCF 18/019/M "Smantellamento demineralizzatore MAJOR 200 e linea distribuzione della purified water nello stabile B"
07		Revisione generale del testo, in accordo a CR-00114 "Implementation In-Line TOC analyzer on WFI Loop Building B. Modifica descrizione titolo. Modificati limiti di controllo sovrapressioni per HVAC 2 (Allegato C) come da sCAPA-00200 "CCS PFS M 01: fix the pressure cascade 022a-022b-corridor"

SOMMARIO

1. Scopo	3
2. Campo di applicazione	3
3. Riferimenti	3
4. Responsabilità	4
5. Impianti coinvolti	6
6. Shutdown impianti	7
7. Restart impianti	14
8. Registrazioni e archiviazione	23
9. Deviazioni	24
10. Allegati	24

1. Scopo

La presente procedura fornisce le istruzioni per lo spegnimento degli impianti ed il loro successivo riavvio a servizio delle linee produttive dello stabile B.

2. Campo di applicazione

La presente procedura deve essere applicata in caso di fermata (shutdown) e riavvio (restart) di tutti gli impianti di produzione o di parte di essi dello stabile B, a seconda delle esigenze aziendali.

Shutdown e restart si effettuano, ad esempio, in occasione della chiusura estiva dello stabilimento e in caso di rilevanti interventi di manutenzione programmata o straordinaria.

3. Riferimenti

- PIC PE 009 Guide to good manufacturing practice for medicinal products.
- CFR 21 Part. 211: Current GMP for finished pharmaceuticals.
- Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, Regolamento 1234/2008 e successive modifiche.
- 93/42/CEE, Regolamento (UE) 2017/745 (MDR) e Direttiva 2007/47/CE sui Medical Devices.
- Ordinanza sui Dispositivi Medici in Svizzera ODmed.
- Articolo 120 “Disposizione transitorie” del Regolamento (UE) 2017/745 (MDR).
- Ordinanza sull’Autorizzazione dei medicinali (OAMed).
- SOP MA 001: “Manuale di manutenzione modulistica d’intervento”.
- SOP MA 003: “Gestione del sistema di produzione, stoccaggio e distribuzione di acqua per iniettabili (WFI) dello stabile B”.
- SOP MA 004: “Gestione e manutenzione impianto di produzione vapore puro Stabile B”.
- SOP MA 017: “Manutenzione delle unità di ventilazione a servizio dei locali Stabile B”.
- SOP MA 037: “Gestione del sistema di produzione, stoccaggio e distribuzione di acqua purificata (PW)”.
- SOP PR 018: “Controllo dell’integrità strutturale dei filtri idrofili e idrofobi”.
- SOP PR 054: “Sanitizzazione del tank di stoccaggio e del loop di distribuzione della WFI dello stabile B”.
- SOP QA_C_004: “Change Control”.
- SOP QA_C_005: “Deviazioni (*Deviations*)”.
- SOP QA 062 “LINEE GUIDA PER LA REDAZIONE DELLA CONTAMINATION CONTROL STRATEGY”
- SOP QC 003: “Controllo della contaminazione particellare dell’aria nei locali di produzione”.
- SOP QM 003: “Controlli biologici e chimico-fisici acqua purificata, acqua distillata, acqua osmotizzata e vapore puro”.
- SOP QM 007: “Controllo periodico della contaminazione microbiologica delle superfici nella zona di produzione”.

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

- SOP QM 008: “Controllo della contaminazione microbiologica dell’aria nei locali di produzione”.
- CCF 11/009: “Allacciamento nuovo generatore di vapore industriale”.
- CCF 18/019/M “Smantellamento demineralizzatore MAJOR 200 e collegamento linea distribuzione della purified water allo stabile B.”
- CR-00114 “Implementation In-Line TOC analyzer on WFI Loop Building B
- sCAPA-00200 CCS PFS M 01: fix the pressure cascade 022a-022b-corridor
- CCS PFS M “CONTAMINATION CONTROL STRATEGY REPORT – PREFILLED SYRINGES LINE”
- CCS M “CONTAMINATION CONTROL STRATEGY REPORT”

4. Responsabilità

4.1 Responsabilità per l’approvazione

Il Responsabile di Produzione ed il Responsabile di Manutenzione devono garantire, ciascuno per la parte di competenza, che le istruzioni riportate nella presente procedura siano applicabili.

Il Responsabile del laboratorio Controllo Qualità deve garantire, per la parte di sua competenza, che il rispetto delle istruzioni riportate nella presente procedura concorra all’ottenimento di un prodotto avente gli attributi di qualità prefissati.

La Qualified Person è responsabile della coerenza del presente documento rispetto a quanto definito dall’Ordinanza sull’Autorizzazione dei medicinali (OAMed), nell’articolo 51 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, nel Regolamento 1234/2008 e successive modifiche. Inoltre, è responsabile della conformità del presente documento rispetto a quanto definito dal Regolamento (UE) 2017/745 (MDR), incluso l’articolo 120 “Disposizioni transitorie” e dall’Ordinanza Svizzera relativa ai dispositivi medici (ODmed).

Il Quality Assurance Manager deve garantire che la presente procedura sia conforme alle norme GMP.

4.2 Responsabilità per l'applicazione

Il Responsabile di Manutenzione ed il Responsabile di Produzione, ciascuno per la parte di competenza, devono:

- garantire la corretta applicazione della presente procedura;
- addestrare il personale coinvolto nella sua applicazione;
- comunicare al reparto Quality Assurance la necessità di apportare revisioni al documento al fine di garantirne il corretto stato di aggiornamento.

Il Responsabile di Produzione deve mettere a disposizione gli impianti per l'esecuzione delle attività descritte nel presente documento.

Il Responsabile del Controllo Qualità deve garantire che le analisi chimico-fisiche e microbiologiche vengano eseguite nel rispetto delle tempistiche previste dal presente documento.

È responsabilità del personale addestrato alla presente procedura:

- attenersi scrupolosamente a quanto indicato nella procedura;
- segnalare al diretto superiore ogni eventuale deviazione o non conformità.

5. Impianti coinvolti

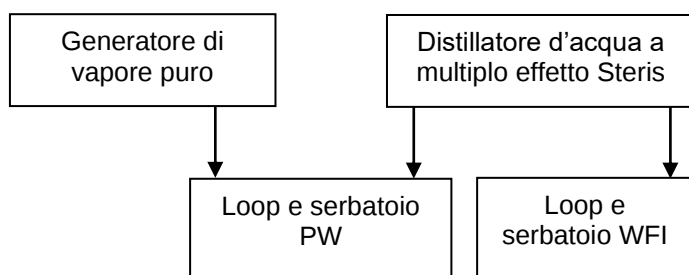
Si riporta di seguito una tabella riepilogativa degli impianti/apparecchiature interessati dalla procedura di shutdown (spegnimento) e restart (riavvio) e le relative responsabilità.

Gruppo	Impianto/attrezzatura	Responsabilità
SISTEMA VAPORE PURO/WFI	GENERATORE DI VAPORE PURO STERIS	Produzione/Manutenzione
	DISTILLATORE D'ACQUA A MULTIPLO EFFETTO STERIS	
	LOOP E SERBATOIO WFI	
	LOOP E SERBATOIO PW	Poduzione/Manutenzione
SISTEMI DI VENTILAZIONE	CONDIZIONATORI (HVAC) 1 E 2	Manutenzione

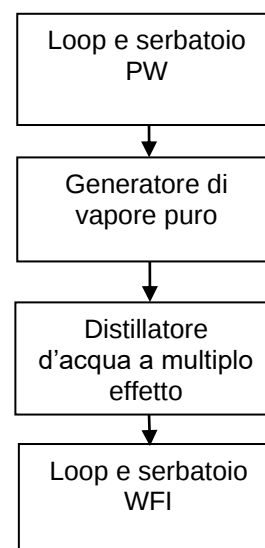
5.1 Sequenza shutdown e restart del sistema vapore puro/WFI

I diagrammi a blocchi seguenti sono rappresentativi del flusso di shutdown e restart del sistema vapore puro/WFI.

SHUTDOWN



RESTART



5.2 Sequenza shutdown e restart dei sistemi di ventilazione

La sequenza di shutdown e restart dei due singoli moduli (HVAC1 e HVAC2) non è rilevante.

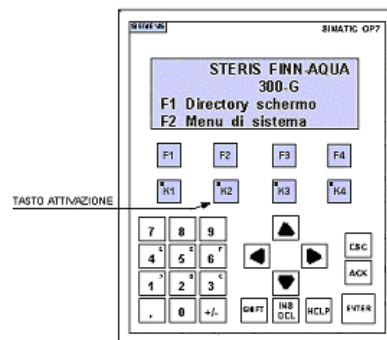
6. Shutdown impianti

Effettuare lo shutdown degli impianti secondo la sequenza precedentemente descritta.

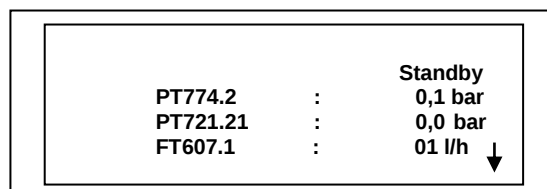
6.1 Sistema vapore puro/WFI

6.1.1 Generatore di vapore puro STERIS

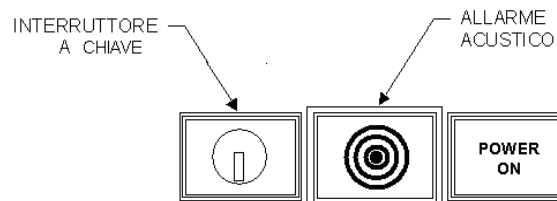
1. Operando sul PLC portare il sistema nel modo di “Standby”, premendo il **tasto K2**: il LED nell’angolo sinistro del tasto si spegne, la pompa dell’acqua di alimento si arresta immediatamente e tutte le valvole si chiudono, ad eccezione della valvola di regolazione del vapore industriale. La valvola del vapore industriale viene controllata per il mantenimento della temperatura della colonna in modo da rendere più rapido un eventuale riavvio dell’apparecchio.



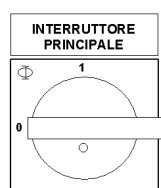
durante questo stadio, sull'interfaccia verrà visualizzato “Standby”



2. Girare l'interruttore di accensione a chiave di 90 gradi in senso antiorario fino a raggiungere la posizione 'OFF', il sistema si spegnerà automaticamente.



3. Mettere l'interruttore principale sulla posizione “0” per spegnere il sistema.



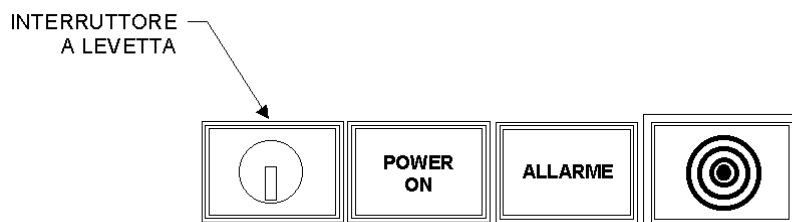
SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

Se si prevede di non utilizzare l'apparecchio per un lungo periodo di tempo, chiudere manualmente tutte le valvole di arresto e di alimento (vapore industriale, aria compressa e acqua di alimento).

6.1.2 Distillatore d'acqua a multiplo effetto steris

Il distillatore Steris 75-S-4 a multiplo effetto può essere spento dal pannello di controllo o dall'interfaccia utente in uno qualsiasi di due metodi.

1. **Interruttore di livello alto del serbatoio di stoccaggio distillato:** Il processo di distillazione viene interrotto (spegnimento) quando l'interruttore di livello alto è raggiunto.
2. **Interruttore di accensione:** Se il sistema viene spento girando l'interruttore di accensione di 90 gradi in senso antiorario fino a raggiungere la posizione "OFF", il sistema si spegnerà automaticamente.



Il PLC effettuerà una sequenza automatica di spegnimento, progettata per raffreddare il condensatore alla temperatura di raffreddamento, (set point di raffreddamento impostato a 70°C) ogni volta che il processo è interrotto.

Se un allarme si attiva (gli allarmi informativi non interrompono il funzionamento dell'apparecchio) il sistema viene spento automaticamente dal sistema di controllo.

La sequenza di spegnimento automatico è composta dai seguenti step:

1. La valvola del distillato viene messa sulla posizione di scarto. La temperatura del condensatore viene visualizzata sul display durante lo stadio del raffreddamento.
2. La valvola dell'acqua di alimento rimane aperta totalmente per ritardo (30 secondi) intanto che la valvola di regolazione dell'acqua di raffreddamento è contemporaneamente tutta aperta. Nel frattempo, la pompa dell'acqua di alimento continua a funzionare. Sull'interfaccia utente viene visualizzato **RAFFREDDAMENTO**.

Stato processo WFI:	
RAFFREDDAMENTO	
TT770.0	: 101.2 °C
FV666.0	: 67 %

3. Dopo il preraffreddamento, le valvole dell'acqua di alimento e di scarico si chiudono e la pompa dell'acqua di alimento si ferma.

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

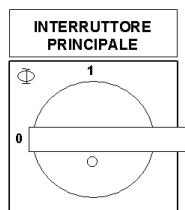
4. La valvola di regolazione dell'acqua di raffreddamento rimane aperta finché la temperatura del condensatore è minore del setpoint di raffreddamento configurato a 70°C. Sull'interfaccia utente viene visualizzato RAFFREDDAMENTO.

Stato processo WFI:	
RAFFREDDAMENTO	
TT770.0	: 70 °C
FV666.0	: 27 %

5. La valvola di regolazione dell'acqua di raffreddamento si chiude.
6. Il sistema di controllo va in standby o è disattivato (stato di alimentazione off).

Stato processo WFI:	
STANDBY	
TT770.0	: 69.9 °C
FV666.0	: 0.0 %

7. Mettere l'interruttore principale sulla posizione "OFF" (0) per spegnere tutta l'alimentazione del sistema.



Se si prevede di non utilizzare l'apparecchio per un lungo periodo di tempo, si raccomanda di chiudere manualmente tutte le valvole di arresto e di alimento (vapore industriale, aria compressa e acqua di alimento).

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

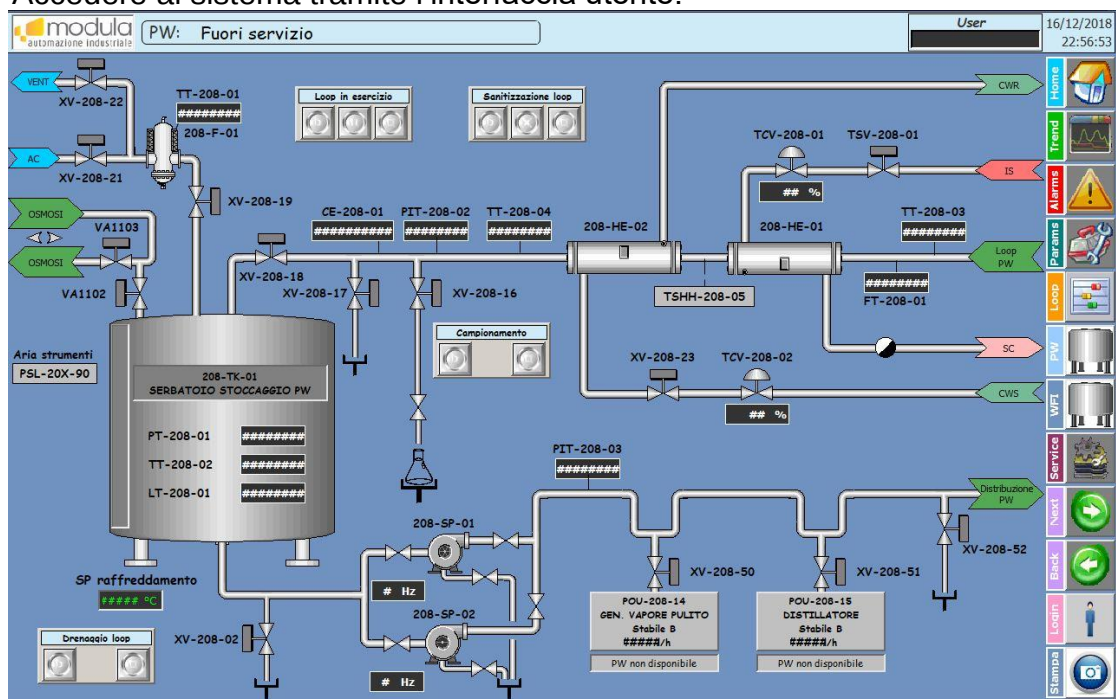
6.1.3 Loop e serbatoio PW / Loop e serbatoio WFI

Loop e Serbatoio PW

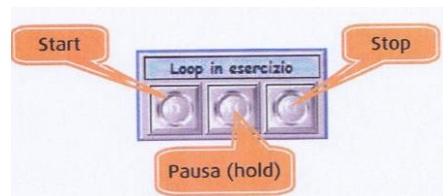
Prima di arrestare il loop acqua purificata contattare il Responsabile della Manutenzione ed il Responsabile di Produzione e verificare che non stia alimentando i punti d'uso dello Stabile A (GVP, distillatore, dissolutori TK-0103 e TK-0101 linea Vetro, dissolutore DF linea Plastica, le lavasterilizza Vetro e Plastica, vari lavandini livello 2 e 4).

Eseguita tale verifica, procedere con le seguenti operazioni:

1. Accedere al sistema tramite l'interfaccia utente:



2. Fermare l'impianto mediante il tasto "Stop" posto nella sezione dell'HMI "Loop in esercizio":



3. Avviare il drenaggio del loop (apertura di tutte le valvole dei punti di uso e apertura delle valvole di drenaggio) premendo il pulsante "Start" nella sezione dell'HMI "Drenaggio Loop":



SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

L'operazione ha lo scopo di drenare completamente il sistema, compreso il serbatoio. Per il completo svuotamento dell'impianto è necessario bloccare la sequenza di polmonazione (blocco in automatico), aprire tutte le valvole dei POU mediante chiamata dai pannelli locali (locali 502, 217P, 215P, 216V, 214V) seguita da apertura relativa valvola manuale ed aprire manualmente le valvole manuali dei punti bassi del corpo pompa.

4. Eseguito il drenaggio della linea e del serbatoio, tutti i POU ed i drenaggi di linea provvisti di valvola automatica vengono chiusi. Alla fine del drenaggio, bisogna procedere manualmente alla chiusura delle valvole manuali di tutti i punti d'uso precedentemente aperti (locali 502, 217P, 215P, 216V, 214V) e del corpo pompa (messaggio a video con richiesta di conferma).

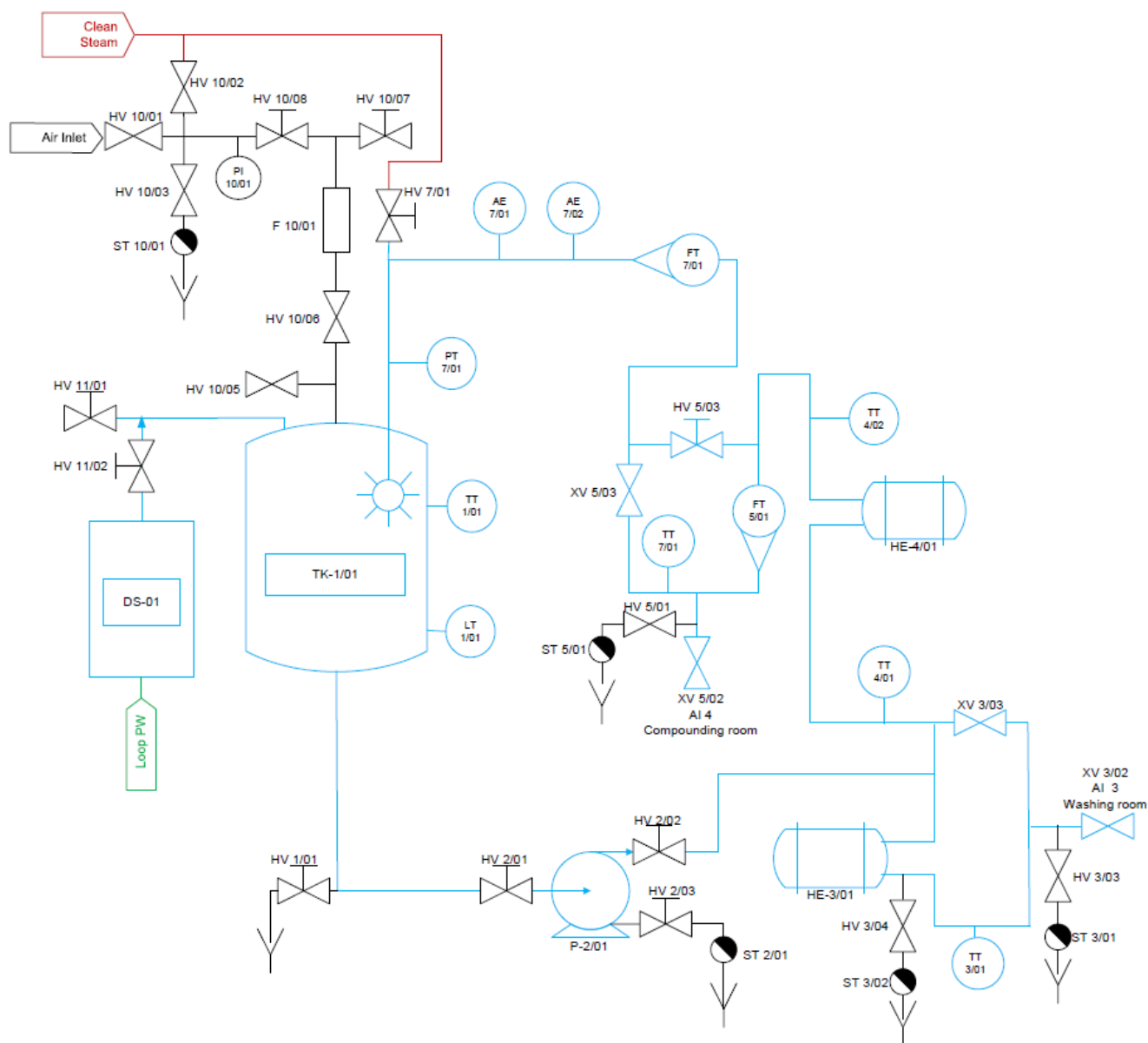
Loop e Serbatoio WFI

Per fermare l'impianto del loop acqua distillata compiere le operazioni manuali nel seguente modo:

1. Fermare l'impianto mediante il tasto "Stop Impianto" posto sulla tastiera OP17 sul quadro generale in sala acque.
2. Aprire la valvola di drenaggio HV-3/01 al punto d'uso nel locale lavaggio.
3. Aprire la valvola di drenaggio HV-5/01 al punto d'uso nel locale preparativa.
4. Collegare la valvola di fondo del tank HV-1/01 al pozzetto di scarico del locale acque tramite l'apposito tubo flessibile.
5. Evacuare l'acqua presente nel tank aprendo la valvola di fondo HV-1/01.
6. Effettuato il drenaggio del tank, procedere con il drenaggio del corpo pompa aprendo la valvola HV-2/03 installata sul corpo stesso.
7. Eseguito il drenaggio della linea e del serbatoio chiudere tutte le valvole e scollegare la valvola di fondo del tank HV-1/01 al pozzetto di scarico, quindi richiudere lo scarico.
8. Chiudere la valvola manuale di alimento del sistema di monitoraggio del TOC AE-7/02
9. Aprire la valvola di drenaggio del sistema di monitoraggio del TOC AE-7/02 e una volta drenato chiudere la valvola
10. Mettere l'interruttore principale sul quadro generale in sala acque sulla posizione 'off' (0).
11. Mettere l'interruttore principale sul quadro QP-02 di prelievo del locale preparativa sulla posizione 'off' (0).
12. Mettere l'interruttore principale dell'alimentazione sul quadro QP-01 di prelievo in locale lavaggio sulla posizione 'off' (0).
13. Chiudere il sistema di raffreddamento WFI agendo sull'interruttore elettrico nel mezzanino tecnico.

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

Di seguito riportato lo schema di impianto con la relativa Legenda



SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

DS 01	Produzione WFI (distillatore Steris)	ST 3/01	Attacco clamp per scaricatore di condensa al punto d'uso locale lavaggio
TK-01	Tank 2000 litri	XV-3/02	Valvola a membrana
P 2/01	Pompa per la circolazione continua della WFI	ST 5/01	Attacco clamp per scaricatore di condensa al punto d'uso locale preparativa
AI3	Punto di prelievo in sala lavaggio	01	Valvola di drenaggio al punto d'uso locale preparativa
AI4	Punto di prelievo in sala preparativa	HV 1/01	Valvola di fondo tank
F 10/01	Sistema di ventilazione del Tank	HV 10/05	Valvola di apertura/chiusura sistema di ventilazione del tank prima del filtro
HE 4/01	Sistema di riscaldamento WFI	HV 10/07	Valvola di apertura/chiusura del sistema di ventilazione del Tank dopo il filtro
HE 3/01	Sistema di raffreddamento WFI	HV 10/06	Valvola di apertura/chiusura del sistema di ventilazione del Tank prima del filtro
ST 2/01	Attacco clamp per scaricatore di condensa sulla pompa	HV 7/01	Valvola di apertura/chiusura del passaggio vapore pulito all'interno del Tank
HV 2/03	Valvola di drenaggio pompa	AE-7/02	Analizzatore TOC
AE-7/01	Misuratore di conducibilità	FT-5/01	Misuratore di portata sala preparativa
FT-7/01	Misuratore di portata ritorno Loop	HV-3/04	Valvola di drenaggio
HV-5/03	Valvola di drenaggio	HV-10/01	Valvola di sfiato del tank
HV-10/08	Valvola di apertura/chiusura del sistema di ventilazione del Tank dopo il filtro	LT-1/01	Livello Del tank
PT-7/01	Misuratore pressione ritorno Loop	TT-1/01	Temperatura Tank
TT-3/01	Temperatura a valle dello scambiatore HE-3/01	TT-4/01	Temperatura a monte dello scambiatore HE-4/01
TT-4/02	Temperatura a valle dello scambiatore HE-4/01	TT-7/01	Temperatura loop sala preparativa
XV-3/03	Valvola a membrana	HV-3/03	Valvola di drenaggio locale lavaggio

6.2 Sistemi di ventilazione

Condizionatori (HVAC) 1 e 2

Posizionare sullo zero gli interruttori con la scritta “HVAC 1” e “HVAC 2” sul quadro elettrico collocato nel corridoio di accesso ai SAS 013 (laboratorio R&D) e 018 (locali produzione). Sul medesimo quadro elettrico girare anche gli interruttori “espulsione 1”, “espulsione 2”, “espulsione 3” sullo “0”.

7. Restart impianti

Effettuare il restart degli impianti secondo la sequenza precedentemente descritta.

7.1 Sistemi di ventilazione

7.1.1 Condizionatori (HVAC) 1 e 2

Sul quadro elettrico generale collocato nel locale atrio, posizionare gli interruttori “HVAC 1” e “HVAC 2” su 1

Sempre sullo stesso quadro elettrico girare su 1 anche gli interruttori “espulsione 1”, “espulsione 2” e “espulsione 3”.

Recarsi nel mezzanino tecnico e verificare che la pressione indicata dai due strumenti Dwyer (misuratori a liquido rosso) posti di fianco in alto, vicino all'uscita dell'aria condizionata, indichino un valore compreso tra 200 ÷ 400 Pa per il condizionatore n°1 e tra 100 ÷ 400 Pa per il condizionatore n°2.

Verificare inoltre che:

- il manometro differenziale DP03 (locale ripartizione-corridoio) indichi una pressione differenziale ≥ 3.2 mm H₂O;
- il manometro differenziale DP05 (locale API-corridoio) indichi una pressione differenziale ≥ 1.4 mm H₂O;
- il manometro differenziale DP10 (locale preparativa-corridoio) indichi una pressione differenziale ≥ 1.4 mm H₂O;
- il manometro differenziale DP11 (locale lavaggio-corridoio) indichi una pressione differenziale ≥ 1.4 mm H₂O.

Al momento della lettura dei manometri differenziali controllare che tutte le porte siano chiuse nell'area di produzione e del laboratorio.

7.2 Sistema vapore puro/WFI

7.2.1 Loop PW

1. Verificare che tutte le utilities siano disponibili. (vapore industriale, acqua glicolata, aria compressa, elettricità e acqua di alimento).
2. Avviare l'impianto mediante il tasto "Start" posto nella sezione dell'HMI "Loop in esercizio" ed aspettare che vada a regime: riempimento serbatoio, avvio pompe, stabilizzazione parametri.

Prima di rendere disponibile la PW è necessario svolgere delle operazioni preliminari per garantire la pulizia, la sterilità, l'integrità e il corretto funzionamento degli accessori di processo (raccordi punti d'uso, sistema filtrante, tank di raccolta, sensori e linea di distribuzione).

➤ Operazioni preliminari

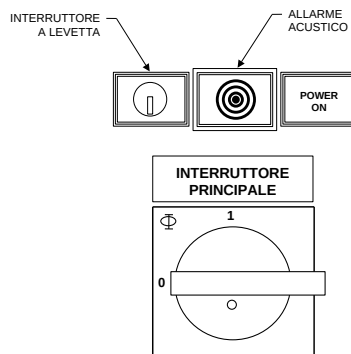
1. Controllo d'integrità del filtro di polmonazione secondo SOP PR 018.
2. Sanitizzazione del tank di stoccaggio e della linea di distribuzione con acqua surriscaldata secondo SOP MA 037.
3. Verificare che gli strumenti di misura installati sull'impianto di stoccaggio e distribuzione PW, siano stati sottoposti a verifica metrologica/taratura periodica come descritto in PR 045.
4. Verificare che non siano presenti allarmi, l'impianto funzioni correttamente, i parametri di temperatura, pressione, flusso e conducibilità rientrino nei limiti di normale esercizio del loop e non ci siano perdite.
5. terminate le operazioni è necessario informare il QC dell'avvenuto riavvio perché proceda con i controlli chimico-fisici e microbiologici previsti dalla QM 003.

7.2.2 Generatore di vapore puro

1. Verificare che tutte le utilities necessarie siano disponibili (vapore industriale, aria compressa, elettricità e acqua di alimento).
2. Verificare che l'acqua di alimento sia di qualità e capacità richieste (**conducibilità minore di 5 $\mu\text{S/cm}$ e pressione $1.5 \text{ bar} \leq P \leq 2 \text{ bar}$**), e che i punti di utilizzo nell'impianto siano in grado di ricevere il vapore puro.
3. Aprire tutte le valvole di intercettazione delle utilities all'impianto.
4. Mettere l'interruttore principale sulla posizione 'ON' (1).

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

5. Girare l'interruttore di accensione di 90 gradi in senso orario fino a raggiungere la posizione di 'ON' che verrà indicata dall'accensione di alimentazione "ON".



6. Il sistema di controllo inizializzerà e poi andrà in modo di 'Standby'.

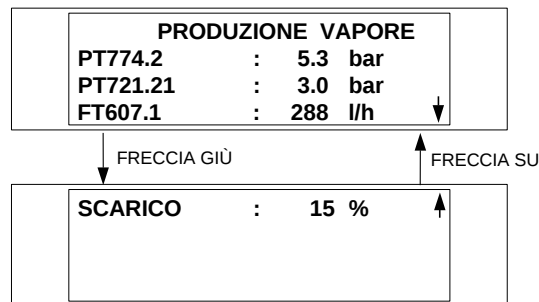
			Standby
PT774.2	:		0,1 bar
PT721.21	:		0,0 bar
FT607.1	:		01 l/h
			↓

7. Attivare l'apparecchio premendo il tasto funzione 'K2' dalla tastiera del PLC. L'attivazione del tasto funzione K2 ATTIVAZIONE sull'interfaccia utente determina la produzione di vapore puro. La funzione selezionata verrà indicata mediante illuminazione di un LED.



8. Il funzionamento del sistema è totalmente automatico. Continuerà a produrre vapore puro fino a spegnimento da parte dell'operatore responsabile o all'attivazione di un allarme.
9. All'avvio della produzione del vapore puro, apparirà sul display la schermata dello stato misurazione:

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

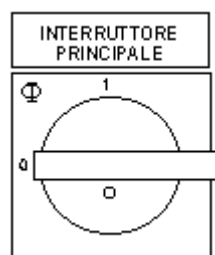


Per maggiori dettagli su come far funzionare in maniera corretta il generatore di vapore puro e controllarne il processo (stadi di processo, segnalazioni di allarme, inserimento password, ecc.), fare riferimento alla SOP MA 004.

10. Dare informazione al QC dell'avvenuto riavvio perché proceda con i controlli microbiologici e chimico fisici.

7.2.3 Distillatore d'acqua a multiplo effetto Steris

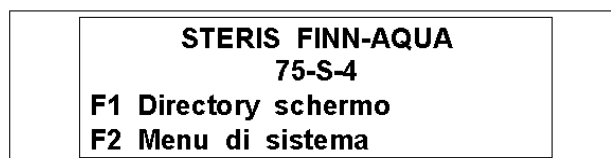
1. Verificare che tutte le utilities necessarie siano disponibili (vapore industriale, aria compressa, elettricità e acqua di alimento).
2. Verificare che l'acqua di alimento sia di qualità e capacità richiesti (**conducibilità minore di 5 $\mu\text{S/cm}$ e pressione $1.5 \text{ bar} \leq P \leq 2 \text{ bar}$**), e che il tank di raccolta sia in grado di ricevere il distillato.
3. Aprire tutte le valvole di intercettazione delle utilities eccetto la valvola del vapore industriale. Quest'ultima può essere aperta completamente a questo punto se la prima colonna è ancora calda dopo un recente utilizzo.
4. Mettere l'interruttore principale su 'ON'.



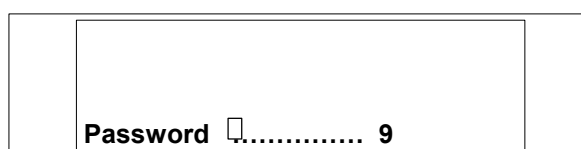
5. Girare l'interruttore a levetta di accensione dell'alimentazione di controllo di 90 gradi in senso orario fino a raggiungere la posizione di 'ON' che verrà indicata dall'accensione di alimentazione on (lampada spia di segnalazione).



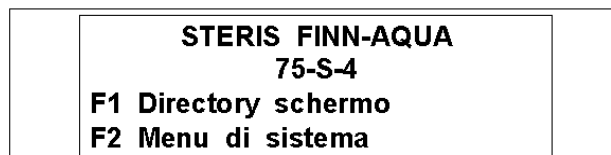
6. Il sistema di controllo inizializzerà e poi andrà nel modo di standby e sull'interfaccia utente viene visualizzato:



7. Premere il tasto F1 (Directory schermo). Viene richiesta la password dell'operatore, con visualizzazione sullo schermo:



8. La schermata password mostrerà all'utente dove inserire la password utilizzando il tastierino numerico sull'interfaccia utente (*un asterisco verrà visualizzato per ogni carattere della password*). Solo dopo aver digitato la password corretta e premuto il tasto *enter* è possibile passare all'opzione successiva.
9. Dopo aver introdotto la password, viene di nuovo visualizzata la pagina iniziale:



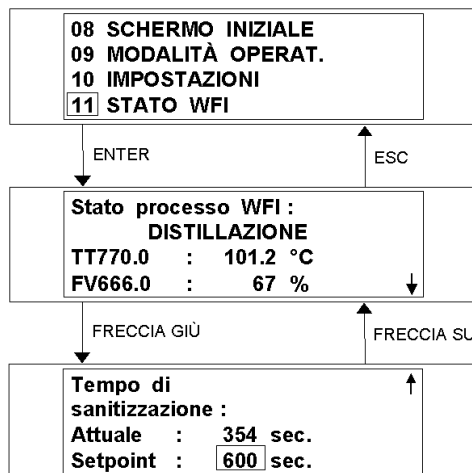
10. Premere il tasto F1, verrà visualizzato la selezione di "Modifica":



11. Impiegando i tasti direzionali ▲ ▼ (freccia SU e GIÙ) Selezionare la posizione 11 STATO WFI, quindi premere il tasto *enter* per confermare la selezione.

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

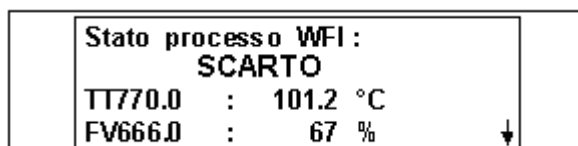
12. La selezione di 11 STATO WFI dalla schermata precedente permette l'accesso alle funzioni seguenti:



Le funzioni seguenti sono accessibili dalla schermata:

- Fase del processo: indica lo stato del processo con il nome della fase in corso (Standby, Sanitizzazione, Distillazione – Scarto manuale – Generaz. di vapore, Raffreddamento).
- TT770.0: Indica la temperatura di uscita dal condensatore.
- FV666.0: Indica la posizione della valvola di regolazione dell'acqua di raffreddamento in percentuale
- Tempo attuale di sanitizzazione: Indica il tempo attuale fino alla fine della fase di sanitizzazione.
- Setpoint del tempo di sanitizzazione: Indica il setpoint del tempo di sanitizzazione.

13. Aprire gradualmente la valvola di intercettazione del vapore industriale poco per volta finché è totalmente aperta. Si impiegheranno circa 5 minuti.
14. Avviare il sistema attivando il pulsante K2 'Scarto manuale' sull'interfaccia utente il LED nell'angolo sinistro del tasto si illumina. Fare funzionare il sistema per un minuto. Quindi deselezionare 'Scarto manuale'.
15. Avviare di nuovo il sistema attivando il pulsante K2 'Scarto manuale' sull'interfaccia utente e fare funzionare il sistema per un'ora. Durante questo stadio, sull'interfaccia utente verrà visualizzato SCARTO.



Se il funzionamento del distillatore è interrotto, il sistema, quando riavviato, avanzerà agli stadi del riscaldamento e della sanitizzazione prima di produrre del distillato, che viene mandato a scolare attraverso la tubazione per lo scarto del distillato.

16. Verificare che il titolo dello 'scarico' sia tra il 6 ed il 15%.
17. Terminato la fase dello scarto del distillato, premere il tasto di funzione K1 DISTILLAZIONE sull'interfaccia utente, il LED nell'angolo sinistro del tasto si illumina in modalità intermittente e Il sistema di controllo va in standby (stato di alimentazione "OFF"). Sull'interfaccia utente viene visualizzato:

Stato processo WFI:		
STANDBY		
TT770.0	:	69.9 °C
FV666.0	:	0.0 %

18. La produzione di distillato inizierà automaticamente quando l'interruttore di livello basso del serbatoio di stoccaggio distillato darà l'input di avvio all'impianto.

Il processo di distillazione viene interrotto (spegnimento) quando l'interruttore di livello alto del serbatoio di stoccaggio distillato è raggiunto. La produzione di distillato inizierà di nuovo automaticamente quando l'interruttore di livello basso del serbatoio di stoccaggio distillato sarà raggiunto.

7.2.4 Loop e Serbatoio WFI

Prima di effettuare le operazioni di avvio produzione e distribuzione dell'acqua distillata, è necessario verificare che le operazioni preliminari siano state eseguite, onde poter disporre di un impianto in idonee condizioni di pulizia e sterilità.

➤ Operazioni preliminari

Queste operazioni devono essere condotte prima del processo di distillazione e servono a garantire la pulizia, la sterilità, l'integrità e il corretto funzionamento degli accessori di processo (raccordi punti d'uso, sistema filtrante, tank di raccolta, sensori e linea di distribuzione).

1. Controllo d'integrità del filtro di polmonazione secondo SOP PR 018
2. Sanitizzazione del tank di stoccaggio e della linea di distribuzione con vapore fluente secondo SOP PR 054
La relativa procedura di sanitizzazione con vapore puro fluente dell'impianto di stoccaggio e distribuzione WFI è descritta in PR 054.
3. Verificare che gli strumenti di misura installati sull'impianto di stoccaggio e distribuzione WFI, siano stati sottoposti a verifica metrologica/taratura periodica come descritto in PR 045.

➤ Ciclo di produzione

1. Verificare che non siano presenti allarmi di tipo blocco utenza produzione nel caso contrario effettuare le seguenti operazioni:

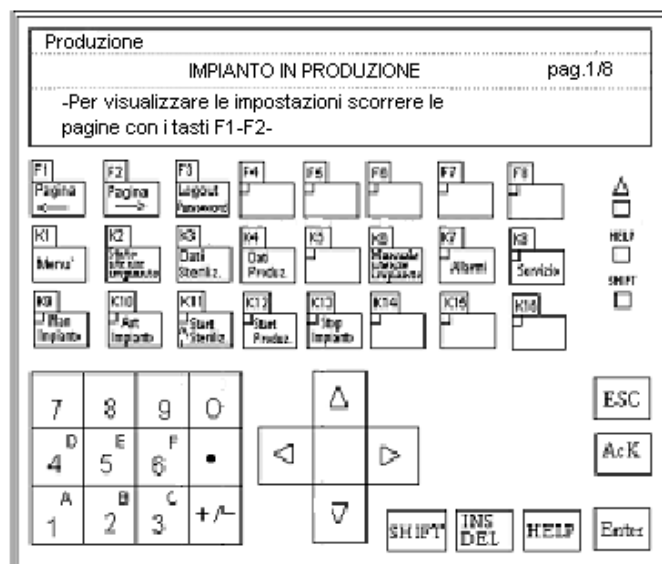
- Acquisire l'allarme – premendo il tasto Ack
- Rimuovere la causa dell'avaria
- Resettare l'allarme – premendo il tasto K16 (Reset)

2. Verificare che non sia in corso un ciclo di sterilizzazione e che l'impianto sia in Stand-By.

Se l'impianto non è in stand by seguire la procedura al punto 2 descritta in PR 054; la condizione di Stand by si visualizza solo dopo che l'impianto è stato in ciclo di sterilizzazione, a questo punto per poter mettere in produzione l'impianto premere nella tastiera il tasto:

- K10 (AUT Impianto), per abilitare il funzionamento automatico. Il LED sul tasto si accende.
- K12 (Start Produz.), per iniziare il ciclo di produzione. Il LED sul tasto si accende indicando l'inizio della fase di produzione.

3. All'avvio della produzione della WFI, apparirà sul display pannello operatore OP 17 sul quadro generale del sistema la schermata.



4. Premendo **K4** (dati produzione) in sequenza vengono visualizzate le pagine riguardanti i dati e le impostazioni relative alla produzione della WFI. Per far scorrere le pagine premere i tasti:

- F1 (pagina precedente), per visualizzare la pagina precedente della sequenza visualizzata.
- F2 (pagina successiva), per visualizzare la pagina successiva della sequenza visualizzata.

5. Quando la produzione di distillato ha raggiunto l'interruttore di livello basso del serbatoio di stoccaggio distillato (circa 600 litri) automaticamente la pompa di ricircolo si attiva e fa circolare la WFI nel loop.

6. Aprire la valvola di alimento del sistema di monitoraggio del TOC AE-7-02

7. A questo punto effettuare i controlli sull'impianto, secondo SOP MA 003.

8. Dare informazione al QC dell'avvenuto riavvio perché proceda con i controlli chimico-fisici e biologici.

8. Registrazioni e archiviazione

8.1 Controlli allo spegnimento degli impianti

I controlli allo spegnimento degli impianti devono essere registrati sul modulo illustrato in Allegato B dal personale addestrato allo svolgimento delle attività.

I moduli devono essere approvati, ciascuno per le parti di competenza, dal responsabile Produzione e dal Responsabile di Manutenzione.

Tutte le attività svolte devono essere registrate sui logbook di ogni singolo impianto/apparecchiatura.

I moduli di cui in allegato B compilati devono essere conservati negli archivi dal Responsabile di Produzione per almeno un anno oltre la data di scadenza del prodotto con shelf life più lunga.

Poiché la shelf life più lunga assegnata ai prodotti Sintetica è pari a 5 anni, il tempo di conservazione (retention time) viene fissato 6 anni (5 anni + 1 anno).

8.2 Controlli al riavvio degli impianti

I controlli al riavvio degli impianti devono essere registrati sui moduli illustrati in Allegato C e Allegato D dal personale addestrato allo svolgimento delle attività.

I moduli devono essere verificati e approvati, rispettivamente, dal Responsabile di Manutenzione e dal Responsabile di Produzione.

Tutte le attività svolte devono essere registrate sui logbook di ogni singolo impianto/apparecchiatura.

Al termine delle attività di riavvio degli impianti devono essere eseguite le analisi chimico-fisiche e microbiologiche per garantire la qualità delle acque, del vapore e delle condizioni ambientali.

Le attività produttive possono essere riavviate solo previo giudizio di conformità delle analisi chimico-fisiche e microbiologiche riportate e registrate in allegato E; il modulo deve essere verificato dal Responsabile del Controllo Qualità e siglato, per presa visione, dal Responsabile di Produzione, o loro delegati.

Tuttavia, la Persona Qualificata potrà decidere di far riprendere le attività produttive prima che siano disponibili i risultati analitici (rischio aziendale calcolato).

Contestualmente alle analisi riportate in allegato E, vengono anche effettuati i controlli microbiologici sui sistemi riportati in allegato F; sullo stesso allegato dev'essere registrato, a cura del personale del controllo qualità, l'esito del controllo.

Il modulo deve essere verificato dal Responsabile del Controllo Qualità e siglato, per presa visione, dal Responsabile di Produzione, o loro delegati.

I moduli di cui in allegato C, D, E ed F, debitamente compilati devono essere conservati dal Responsabile di Produzione negli archivi per almeno un anno oltre la data di scadenza del prodotto con shelf life più lunga.

Poiché la shelf life più lunga assegnata ai prodotti Sintetica è pari a 5 anni, il tempo di conservazione (retention time) viene fissato 6 anni (5 anni + 1 anno).

9. Deviazioni

A ogni deviazione dei parametri rilevati rispetto a quelli previsti per garantire una situazione di conformità, l'operatore incaricato è tenuto a informare il superiore diretto.

Le non conformità che richiedono indagini interne per determinare le appropriate azioni correttive e/o preventive devono essere notificate al Quality Assurance e gestite in accordo a quanto previsto dalla SOP QA_C_005.

Eventuali non conformità riscontrate nelle analisi chimico-fisiche e microbiologiche eseguite a seguito del riavvio degli impianti devono essere gestite in accordo a quanto previsto dalla SOP QA_C_005.

10. Allegati

Allegato A: Lista di distribuzione

Allegato B: Registrazione shutdown impianti

Allegato C: Registrazione dei controlli al restart dei sistemi di ventilazione

Allegato D: Registrazione dei controlli al restart impianti del sistema vapore puro/WFI

Allegato E: Registrazione esito analisi chimico-fisiche e microbiologiche dopo restart

Allegato F: Registrazione esito controllo carica batterica dopo restart

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

ALLEGATO A

LISTA DI DISTRIBUZIONE

Alla distribuzione delle copie dei documenti, registrare il numero progressivo, la data di distribuzione e la firma della persona ricevente.

La firma attesta l'impegno a conservare la copia del documento in luogo accessibile agli utilizzatori per la consultazione.

Al ritiro delle copie dei documenti, registrare la data del ritiro e la firma della persona incaricata del QA che le ritira.

Tutte le copie dopo il ritiro vengono distrutte.

L'originale di ogni documento è conservato nell'archivio dell'Assicurazione Qualità.

<i>Funzione aziendale</i>	<i>Copia n°</i>	<i>Data distribuzione</i>	<i>Sigla ricevimento copia</i>	<i>Data ritiro</i>	<i>Sigla QA per ritiro copia</i>
Qualified Person	1		Distribuita elettronicamente		
Manutenzione	2		Distribuita elettronicamente		
Produzione	3		Distribuita elettronicamente		
Responsabile QC	4		Distribuita elettronicamente		
Laboratorio QC	5		Distribuita elettronicamente		
Fabbricazione	6		Distribuita elettronicamente		

ALLEGATO B

REGISTRAZIONE SHUTDOWN IMPIANTI

SISTEMA VAPORE PURO/WFI	Motivo del fermo: ☐ fermo programmato ☐ fermo straordinario			
Impianto	Operazioni da compiere	Note	Data	Eseguito da
GENERATORE DI VAPORE PURO STERIS	▪ interruttore K2, LED spento ▪ interruttore di accensione su "OFF" ▪ interruttore quadro elettrico su "0"			
DISTILLATORE D'ACQUA A MULTIPLO EFFETTO STERIS	▪ interruttore di accensione su OFF ▪ interruttore quadro elettrico su "0"			
LOOP E SERBATOIO PW	▪ tasto "Stop" sezione "Loop in Esercizio" ▪ tasto "Start" sezione "Drenaggio Loop" e apertura Valvole Manuali ▪ chiusura Valvole Manuali			
LOOP E SERBATOIO WFI	▪ interruttore quadro QP-02 su "0" ▪ interruttore quadro QP-01 su "0" ▪ tasto stop impianto OP 17 ▪ interruttore quadro elettrico sistema di raffreddamento su "0" ▪ interruttore quadro generale elettrico su "0"			

Note:

Verificato dal Responsabile Produzione o delegato: _____ Data: _____

PR 057 07

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

Scadenza: 07/2029

ALLEGATO B

Pagina 2 di 2

REGISTRAZIONE SHUTDOWN IMPIANTI

SISTEMI VENTILAZIONE	Motivo del fermo:			
	☐ fermo programmato ☐ fermo straordinario			
Impianto	Operazioni da compiere	Note	Data	Eseguito da
CONDIZIONATORI 1 E 2	▪ interruttore mandata polveri su "0" ▪ interruttore mandata liquidi su "0" ▪ interruttore espulsione (liquidi – fumi – polveri) su "0" ▪ interruttori con la scritta "HVAC1" e "HVAC2" "0" ▪ interruttori "espulsione 1", "espulsione 2" e "espulsione 3" su "0"			

Note:

Verificato dal Responsabile Manutenzione o delegato: _____ Data: _____

PR 057 07

Scadenza: 07/2029

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

ALLEGATO C

REGISTRAZIONE DEI CONTROLLI AL RESTART DEI
SISTEMI DI VENTILAZIONE

IMPIANTO	VALORE DI RIFERIMENTO	VALORE RILEVATO	NOTE	DATA	Eseguito da
HVAC N°1	Pressione di mandata ai filtri: 200 < P < 400 Pa				
	Manometro differenziale DP03 Ripartizione-Corridoio: P ≥ 3.2 mmH₂O				
	Manometro differenziale DP10 Preparativa-Corridoio: P ≥ 1.4 mmH₂O				
	Manometro differenziale DP11 Lavaggio-Corridoio: P ≥ 1.4 mmH₂O				
HVAC N°2	Pressione di mandata ai filtri: 100 < P < 400 Pa				
	Manometro differenziale DP20 Locale PFS – Locale Ausiliario PFS: P ≥ 0.6 mmH₂O				
	Manometro differenziale DP21 Locale Ausiliario PFS - Corridoio: P ≥ 1.4 mmH₂O				

Note:

Verificato dal Responsabile Manutenzione o delegato: _____

Data: _____

Verificato dal Responsabile Produzione o delegato: _____

Data: _____

PR 057 07

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

Scadenza: 07/2029

ALLEGATO D

REGISTRAZIONE DEI CONTROLLI AL RESTART IMPIANTI DEL
SISTEMA VAPORE PURO/WFI

IMPIANTO	VALORE DI RIFERIMENTO	VALORE RILEVATO	STATO (C/NC)	NOTE	DATA	Eseguito da
LOOP E SERBATOIO PW	Stato impianto, dati e impostazioni relative alla produzione, secondo PR 018, MA037 e PR 054.					
LOOP E SERBATOIO WFI	Stato impianto, dati e impostazioni relative alla produzione, secondo PR 018, PR 021 e PR 054: esito (C/NC)					
DISTILLATORE D'ACQUA A MULTIPLO EFFETTO STERIS	Condizioni acqua di alimentazione: - Conducibilità: $< 5 \mu\text{S/cm}$; - Pressione: $1.5 \text{ bar} \leq P \leq 2 \text{ bar}$; - Titolo dello scarico: compreso tra 6÷15%					
GENERATORE VAPORE PURO STERIS	Stato impianto, dati e impostazioni secondo SOP MA 004: esito (C/NC). Condizioni acqua di alimentazione: - Conducibilità: $< 5 \mu\text{S/cm}$; - Pressione: $1.5 \text{ bar} \leq P \leq 2 \text{ bar}$;					

Note:

Verificato dal Responsabile Produzione o delegato: _____ Data: _____

Verificato dal Responsabile Manutenzione o delegato: _____ Data: _____

PR 057 07

Scadenza: 07/2029

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

ALLEGATO E

REGISTRAZIONE ESITO ANALISI CHIMICO-FISICHE E MICROBIOLOGICHE
DOPO RESTART

SISTEMA	CONTROLLI	ESITO (Conforme/Non conforme)	DATA	SIGLA QC
PW	Controlli chimico-fisici (TOC, conducibilità)			
VAPORE PURO	Controlli chimico-fisici (TOC, conducibilità) e microbiologici (LAL TEST)			
WFI	Controlli chimico-fisici (TOC, conducibilità) e microbiologici (LAL TEST)			
ARIA LOCALI DI PRODUZIONE	Monitoraggio particellare			

Note:

SI AUTORIZZA IL RIAVVIO DELLE ATTIVITÀ DI PRODUZIONE:

☐ SÌ☐ NO

Verificato da Responsabile Controllo Qualità o delegato: _____ Data: _____

Sigla Responsabile Produzione o delegato: _____ Data: _____

PR 057 07

Scadenza: 07/2029

SHUTDOWN E RESTART DEGLI IMPIANTI – STABILE B

ALLEGATO F

REGISTRAZIONE ESITO CONTROLLO CARICA BATTERICA DOPO RESTART

SISTEMA	CONTROLLI	ESITO (Conforme/Non conforme)	DATA	SIGLA QC
PW	Controlli chimico-fisici (TOC, conducibilità)			
VAPORE PURO	Controllo carica batterica			
WFI	Controllo carica batterica			
ARIA LOCALI DI PRODUZIONE	Monitoraggio microbiologico			
SUPERFICI LOCALI DI PRODUZIONE	Monitoraggio microbiologico			

Note:

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Verificato da Responsabile Controllo Qualità o delegato: _____ Data: _____

Sigla Responsabile Produzione o delegato: _____ Data: _____