



FEDERCHIMICA

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

L'APPLICAZIONE DEL QUALITY RISK MANAGEMENT NELLE OPERAZIONI DI CLEANING

Giovanni Martinetti
Gruenthal - Formenti

Milano, 14 aprile 2011

AGENDA

- Introduzione
- Applicazione pratica del QRM nella cleaning validation
- Conclusioni



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Introduzione



Rischio??

**Il concetto di rischio è
connesso con le
aspettative umane fin
dai primi anni di vita.**



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Introduzione

Valutare il rischio all'interno di un processo significa identificare e misurare i fattori che ne determinano il potenziale accadimento.

Una volta che i rischi sono stati identificati e valutati, le azioni per mitigarli e gestirli in modo appropriato sono più facilmente applicabili!



Introduzione

L'analisi del rischio può essere eseguita applicando:

- ***Approccio tradizionale di tipo qualitativo***
- ***Approccio che prevede l'applicazione di idonei tools***

Nell'ambito dei diversi tools applicativi suggeriti dall' ICH Q9 e GMP Annex 20, la soluzione adottata da Grünenthal è l'analisi FMEA (Failure Mode Effect Analysis).

La tecnica FMEA richiede di valutare i seguenti fattori:

- ✓ la **severità** dell'effetto del modo di guasto (failure)
- ✓ la **probabilità** di accadimento
- ✓ la **rilevabilità** delle cause/modo di guasto

E' una tecnica idonea per definire priorità ed è utile per focalizzare gli efforts sui **parametri critici** (→ utile in processi di convalida).




AGENDA

- Introduzione
- **Applicazione pratica del QRM nella cleaning validation**
- Conclusioni



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASSOCIAMANFA
Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica



Obiettivo Cleaning Validation

Validazione delle procedure di pulizia
degli impianti di fabbricazione dei farmaci



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA
Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Cleaning Validation

Validazione delle Procedure di Pulizia:

Perché è importante? (1 2)

...Particular attention should be accorded to the validation of...cleaning procedures...

...The data should support a conclusion that residues have been reduced to an acceptable level...

...Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of a cleaning procedure...



Cleaning Validation

Validazione delle Procedure di Pulizia: Perché è importante? (1 2)

FDA's cleaning validation guideline

Annex 15 to EU GMPs - Qualification and validation

PIC/S PI 006-3 - VMP; Installation and Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation

WHO Technical Report Series (WHO_TRS_937) - cleaning validation guidance: Appendce 3 dell'Annex 4

PDA Technical Report No. 29 (TR 29) - Points to Consider for Cleaning Validation

Canadian cleaning validation guidelines (from Health Canada)



Cleaning Validation

Validazione delle Procedure di Pulizia:

Perché è importante? (1 2)

FDA Process Validation: General Principles and Practices

ICH Quality Guidelines (analytical method validation e validation of API manufacturing)

Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC)
guidance su cleaning validation in siti di produzione APIs

PIC/S PI 030-1 - Aide-Memoire on the inspection of APIs

EMA/INS/GMP/809387/2009 - Revisione dei Cap. 3 e 5 della GMP Guide: "Dedicated Facilities" (10/12/2009)



Cleaning Validation

Criteri generali per la convalida delle procedure di pulizia:

- 1) DEFINIZIONE CRITERI DI ACCETTABILITÀ
- 2) VALIDAZIONE METODI ANALITICI
- 3) STESURA ED APPROVAZIONE PROTOCOLLO DI CONVALIDA
- 4) ESECUZIONE PROVE DI CONVALIDA
- 5) REGISTRAZIONE RISULTATI
- 6) VALUTAZIONE RISULTATI → REPORT FINALE
- 7) RICONVALIDA E CHANGE CONTROL



Cleaning Validation

1) DEFINIZIONE CRITERI ACCETTABILITÀ

La dimostrazione che un metodo di pulizia garantisce la rimozione dei residui dalle attrezzature deve essere effettuata attraverso la definizione di **criteri di accettabilità**.

Possibili contaminanti:

- Residui dei prodotti lavorati
- Residui di prodotti di decomposizione
- Residui di detergenti
- Residui di sanitizzanti
- Residui di lubrificanti
- Microrganismi (batteri, muffe...)

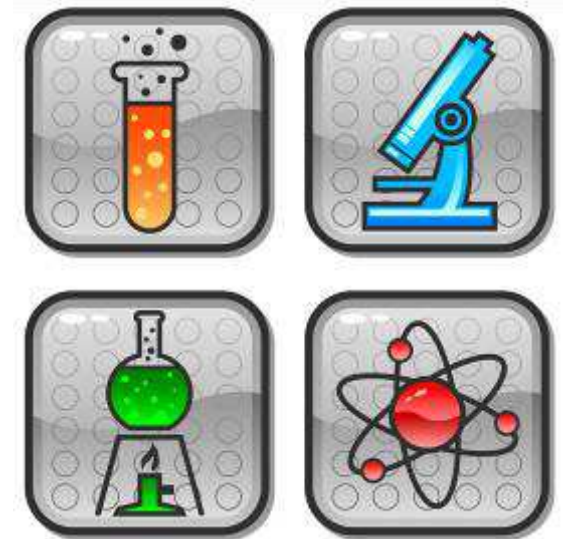


Cleaning Validation

2) CONVALIDA METODI

Le **metodiche analitiche** che saranno utilizzate per la determinazione dei residui devono essere ottimizzate e **convalidate**.

- HPLC, GC
- TOC
- UV / Vis
- Conducibilità
- pH
- ELISA
- ...



Cleaning Validation

La convalida dei metodi impiegati deve essere eseguita in ottemperanza alle normative ICH (Q2).

- *Selettività / specificità*
- *Sensibilità* (limite di rilevabilità e di quantificazione)
- *Precisione*
- *Linearità* (range livello di accettabilità)
- *Accuratezza* (recovery factor)
- *Stabilità campioni*



Cleaning Validation

Contaminazione Chimica Specifica

Determinazione di **Principi Attivi residui** → tecnica analitica d'elezione: **HPLC**.

Il limite di accettazione può essere definito applicando i tre seguenti criteri:

- *Criterio visivo*
- *Criterio delle 10 ppm*
- *Criterio di 1/1000 della dose*

Il valore più restrittivo risultante dall'applicazione dei 3 criteri definisce il livello di accettabilità dei residui di principio attivo contaminante, soddisfatto il quale è possibile dimostrare l'efficacia della procedura di pulizia.



Cleaning Validation

Le SOP di pulizia possono essere convalidate (contaminazione chimica specifica) applicando un approccio **"worst-case"**.

In pratica, tra tutti i p.a. lavorati sulla medesima macchina, si seleziona per l'esecuzione del monitoraggio dei residui quello che risulta più difficilmente rimovibile.

L'approccio classico prevede una **valutazione qualitativa**.

L'approccio FMEA prevede una **valutazione quantitativa**.



Cleaning Validation

L'approccio FMEA, come vedremo, permette di identificare il worst-case come il p.a. con RPN più alto.

$$\text{RPN} = (\text{Severità}) \times (\text{Probabilità}) \times (\text{Rilevabilità})$$

E' stata creata una prima matrice nella quale, per tutte le specialità medicinali e i relativi p.a., sono elencati:

- parametri di solubilità in acqua;
- tossicità acuta (DL50);
- attività (smallest strenght, posologia);
- dati di produzione di ogni prodotto da lavorare (dimensioni dei lotti espresse sia in chilogrammi, sia in numero di unità).



Cleaning Validation

PRODOTTO (principio attivo)	SMALLEST STRENGTH (mg)	DOSE MASSIMA (unità/die)	BATCH SIZE (kg)	BATCH SIZE (unità)	PESO UNITÀ (mg)	TOSSICITÀ	TOS. ACUTA DL ₅₀ p.o., topo (mg/kg)	SOL. IN H ₂ O
PRODOTTO 01 (p.a.)	1,00	3	48,00	400000	120,0	Xn	359	insol.
PRODOTTO 02 (p.a.)	8,00	6	286,00	1300000	220,0	Xi	3177	sol.
PRODOTTO 03 (p.a.)	5,00	3	180,00	1800000	100,0	Xn	1616m;1461f	insol.
PRODOTTO 04 (p.a.)	5,00	3	120,00	1200000	100,0	Xn	1616m;1461f	insol.
PRODOTTO 05 (p.a.)	15,00	2	276,00	1200000	230,0	Xn	1410	insol.
PRODOTTO 06 (p.a.)	12,50	18	225,00	450000	500,0	T	121	sol.
PRODOTTO 07 (p.a.)	200,00	5	69,00	240000	287,5	Xn	20000	poco sol.
PRODOTTO 08 (p.a.)	200,00	10	69,00	120000	575,0	Xn	20000	poco sol.

Parametri considerati: **Prima matrice di definizione parametri p.a. (esempio)**

- Chimici
- Fisici
- Tossicologici
- Produttivi (di processo)



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Cleaning Validation

E' inoltre necessario prendere in considerazione i processi produttivi e gli impianti coinvolti → studio dei "flow-sheets" allo scopo di identificare le attrezzature comuni impiegate per i vari prodotti (P) e di calcolarne la superficie in comune.

TIPO DI ATTREZZATURA	SUP. (cm ²)	P1	P2	P3	P4	P5	P6
APPARECCHIATURA 1	Y	X				X	
APPARECCHIATURA 2	Y1		X	X	X		X
APPARECCHIATURA 3	Y2						
APPARECCHIATURA 4	Y3	X		X	X		X
APPARECCHIATURA 5	Y4	X	X		X		
APPARECCHIATURA 6	Y5						
APPARECCHIATURA 7	Y6	X	X	X	X		X
APPARECCHIATURA 8	Y7						
Area superficiale comune (cm ²) [x 1000]			Y4+Y6	Y3+Y6	Y3+Y4+Y6		Y3+Y6

Seconda matrice flow sheet / area superficiale (esempio)



Cleaning Validation

A partire dai dati riportati nelle prime due tabelle, è possibile determinare i parametri di una terza matrice che porterà alla definizione del limite di accettabilità di ognuno dei principi attivi:

<i>PRODOTTO</i> (principio attivo)	AREA SUPERF. COMUNE (cm ² /1000) (da 2a matrice)	UNITÀ DI DOSAGGIO PER LOTTO/1000	DOSE MASSIMA GIORN. (unità/die)	LIMITE CRITERIO DI DOSAGGI O (µg/cm²)	BATCH SIZE (Kg)	LIMITE CRITERI O 10 ppm (µg/cm²)	LIMITE CRITERI O VISIVO (µg/cm²)
Prodotto 1		400,000	3		48,00		
Prodotto 2	30	1300,000	6	112.0	589,00	196.3	4.0
Prodotto 3	235	1800,000	3	7.0	184,00	7.8	4.0
Prodotto 4	0	1200,000	2	x	414,00	x	x
Prodotto 18	295	192,000	2	2.0	188,16	6.4	4.0
Prodotto 21	115	500,000	4	5.0	53,50	5.0	4.0

Terza matrice per definizione livello chimico di accettabilità (esempio)



Cleaning Validation

3) STESURA ED APPROVAZIONE PROTOCOLLO DI CONVALIDA

Una volta che ho definito i criteri e le matrici per fare il lavoro devo emettere un protocollo di convalida.

Elementi principali da considerare:

- Informazioni sui principi attivi lavorati sull'impianto per selezionare il *worst case*;
- Informazioni dell'apparecchiatura sulla quale convalidare la SOP di pulizia → importante per:
 - Selezionare i punti critici da campionare
 - Definire la compatibilità con i materiali (es. rischio SHE per detergenti)



Cleaning Validation

A) Definizione worst-case e attività analitiche

In ambito di analisi FMEA applicata alla convalida delle SOP di pulizia è necessario identificare **l'effetto del failure** (effetto del modo di guasto) e le modalità di trasmissione del failure al prodotto.

La metodologia FMEA prevede i seguenti steps:

- 1) Mappatura di tutte le fasi del processo di pulizia;
- 2) Valutazione del rischio connesso a ciascuna fase, prendendo in considerazione tutti gli effetti.

A ogni rischio viene associato un "risk-score", espresso come valore numerico (RPN = Risk Priority Number):

$$\text{RPN} = (\text{Severità}) \times (\text{Probabilità}) \times (\text{Rilevabilità})$$



Cleaning Validation

E' importante la condivisione delle informazioni!

Gruppo di lavoro multidisciplinare composto da:

- Personale di QA.
- Personale di Laboratorio chimico (e microbiologico).
- Personale di Engineering e di Produzione (o Sviluppo Formulativo) per il supporto relativo alla conoscenza dei materiali e della funzionalità della macchina in esame.

A partire dalle informazioni tabulate nella prima matrice contenente i dati di solubilità, attività e tossicità è possibile la selezione del worst case, applicando le modalità in accordo ai criteri FMEA.



Cleaning Validation

Il grado di **severità** dell'evento avverso (non rimozione del principio attivo durante il lavaggio) è direttamente proporzionale alla **tossicità** del principio attivo e alla sua **attività**:

scala	criteri (esempio)
1	non applicabile; data l'attività farmacologica delle sostanze in esame, non si ritiene applicabile un criterio di irrilevanza per nessuno dei principi attivi farmaceutici
2	in questa categoria rientrano i prodotti senza una classificazione di pericolosità e quelli classificati irritanti (Xi) per contatto.
3	i prodotti classificati Xn sono ritenuti accomunabili in questa categoria, indipendentemente dall'attività
4	si identificano con rischio rilevante i prodotti classificati come tossici (T o T+) che abbiano però un'attività non particolarmente critica, in prima approssimazione identificata con una dose minima efficace maggiore di ZZ mg
5	rientrano in questa categoria i prodotti classificati come tossici (T o T+) che abbiano un'alta attività, in prima approssimazione identificata con una dose minima efficace minore di ZZ mg



Cleaning Validation

La **probabilità** della non conformità (non rimozione del principio attivo durante il lavaggio) è direttamente proporzionale alla **solubilità** in acqua del **principio attivo** o della **matrice**:

scala	criteri (esempio)
1	rientrano in questa categoria i prodotti con alta solubilità in acqua e con matrice non critica (forme a rilascio immediato)
2	rientrano in questa categoria i prodotti solubili in acqua e quelli altamente solubili con matrice insolubile (forme a rilascio prolungato, gel, ecc.)
3	rientrano in questa categoria i prodotti poco solubili in acqua e quelli <i>in classe 2</i> con matrice insolubile
4	rientrano in questa categoria i prodotti insolubili in acqua e quelli <i>in classe 3</i> con matrice insolubile
5	rientrano in questa categoria i prodotti insolubili in acqua con matrice insolubile



Cleaning Validation

La **rilevabilità** dell'evento avverso è in relazione al **limite di accettabilità** calcolato **per ogni principio attivo** (analita):

scala	criteri (esempio)
1	non applicabile
2	limite di accettabilità uguale al limite visivo ($4.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$)
3	limite di accettabilità compreso tra $1.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ e $4.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
4	limite di accettabilità compreso tra $0.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ e $1.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
5	limite di accettabilità minore di $0.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica



ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Cleaning Validation

Il protocollo di convalida deve contemplare i prodotti lavorati sull'attrezzatura in esame, dei quali viene calcolato il fattore RPN: sarà selezionato come **worst-case il p.a. con RPN più alto**.

Si devono anche valutare i rischi legati al **detergente** (es. compatibilità e risciacquabilità tensioattivo) e all'eventuale sanitizzazione.

Anche **l'analisi microbiologica** deve essere considerata [es. valutazione di eventuali risultati già disponibili sulla stessa macchina, natura del principio attivo lavorato (evitare il monitoraggio a seguito di lavorazioni con principi attivi con potere antimicrobico)].



Cleaning Validation

Definizione attività da effettuare (Risk Assessment)

PROTOCOLLO. n° XYZ

Identificazione	Fase	Rischio	Cause	Assessment					Razionale	
				GMP/ SHE/ altro	S	P	R	RPN > valore soglia		
p.a.	Principio attivo 1	Rimozione dei residui di principio attivo dopo lavorazione e pulizia secondo SOP	Inadeguata rimozione del p.a. dalle superfici dell'impianto	<i>La Procedura in esame non è stata ancora sottoposta a convalida o è stata validata contro un principio attivo errato (non worst-case)</i>	GMP	3	4	2	24	La procedura di pulizia in esame è stata validata contro il principio attivo 2 (protocollo precedente XY). L'introduzione della lavorazione con il nuovo p.a. 1 determina la riconvalida contro il nuovo worst-case.
	Principio attivo 2				GMP	3	2	3	18	
Detergente	Pulizia	Rimozione dei residui della lavorazione precedente dopo pulizia secondo SOP	Danneggiamento delle superfici o delle parti macchina che entrano a contatto con il prodotto	<i>Incompatibilità del detergente in uso con i materiali</i>	SHE	1	1	2	2	Non si prevede la sostituzione del detergente, che quindi risulta positivamente testato per la compatibilità con i materiali.
			Residui di p.a. fuori specifica	<i>Potere detergente inefficace</i>	GMP	3	4	2	24	C'è un rischio → la sostituzione del detergente sarà presa in considerazione nel caso in cui le prove di convalida risultassero con valori fuori specifica.
	Risciacquo	Rimozione dei residui di detergente in fase di risciacquo secondo SOP	Insufficiente rimozione del detergente dalle superfici impianto	<i>Volumi o temperature di risciacquo non adatte</i>	GMP	2	2	3	12	Il protocollo XY non prevedeva il monitoraggio del detergente residuo. Necessaria la verifica del detergente residuo.
Microbiologia	Asciugatura	Rimozione dell'acqua di risciacquo (asciugatura secondo SOP)	Crescita batterica	<i>Incompleta rimozione dell'umidità residua</i>	GMP	2	1	2	4	La precedente convalida (protocollo XY) non aveva evidenziato problemi di inquinamento microbico. Il principio attivo è antibatterico → nessuna prova di convalida microbiologica.
				<i>Inquinamento ambientale dopo pulizia</i>	GMP	2	1	2	4	

Conclusione: verifica residui p.a. 1 e detergente.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Cleaning Validation

B) Definizione del piano di campionamento

L'approccio Risk Based (in questa fase → Risk Assessment; cfr ICH Q9) viene applicato anche per la **definizione dei punti critici** dell'impianto da sottoporre a campionamento.

Anche in questo caso al Personale di QA si affiancano esperti di QC, Produzione ed Engineering, in quanto la conoscenza e l'analisi dell'impianto è la condizione fondamentale per la corretta individuazione dei punti da sottoporre a controllo chimico e/o microbiologico.

Lo scopo è quello di predisporre un piano di campionamento che permetta il monitoraggio efficace dell'intera macchina in esame.



Cleaning Validation

Per la selezione dei punti da campionare abbiamo utilizzato una **tabella FMEA** come quella precedentemente vista.

La **severità** è correlabile alla **superficie** del pezzo macchina in esame.

La **probabilità** è invece direttamente proporzionale alla **difficoltà di asportazione** dei residui: ciò è in relazione alla **struttura geometrica** del pezzo macchina in esame.

La **rilevabilità** rimane proporzionale al **limite di accettabilità** dell'analita scelto.

Prevedere il campionamento (statistico) di tutti i pezzi che hanno dato un **RPN maggiore del valore soglia definito**.



Cleaning Validation

Selezione punti da campionare (Risk Assessment)

PROTOCOLLO. n° XYZ

Identificazione	Fase	Rischio	Cause	Assessment					Razionale
				GMP/ SHE/ altro	S	P	R	RPN > valore soglia	
Tramoggia prodotto	Raccordo per convogliare la miscela nella vasca di prelievo	Zona di scorrimento della miscela per gravità	Procedura non adatta: non possibile un ulteriore disassemblaggio	GMP	3	2	2	12	Pezzo geometricamente non strutturato, ma con superficie significativa.
Vasca alimentazione	Raccoglie la miscela e la predispone alla ripartizione	La polvere è sottoposta ad azione meccanica dal mescolatore	Procedura non adatta: non possibile un ulteriore disassemblaggio	GMP	3	2	2	12	Le dimensioni e la struttura ne determinano la necessità di campionamento.
Mescolatore	All'interno della vasca mantiene uniformemente distribuito la strato di miscela	Parte a contatto con azione meccanica sulla miscela	Procedura non adatta: non possibile un ulteriore disassemblaggio	GMP	1	3	2	6	Il pezzo risulta di superficie molto limitata e non particolarmente strutturato: non se ne prevede il campionamento.
Condotto	Convoglia la miscela dalla vasca di alimentazione a quella di ripartizione	Tubo di raccordo con scorrimento della miscela per azione della coclea	Procedura non adatta: non possibile un ulteriore disassemblaggio	GMP	1	3	2	6	Il pezzo risulta di superficie molto limitata e di semplice struttura (corto tubo rettilineo): non se ne prevede il campionamento.
Vasca ripartizione	Zona di predisposizione della miscela alla ripartizione per mezzo dei dosatori	Parte a contatto con la miscela sottoposta ad azione meccanica	Procedura non adatta: non possibile un ulteriore disassemblaggio	GMP	3	3	2	18	Le dimensioni e la struttura ne determinano la necessità di campionamento.
Sensore livello polvere	Il sistema regola l'ingresso della miscela nella vasca di ripartizione	Parte a contatto con la miscela	Procedura non adatta: non possibile un ulteriore disassemblaggio	GMP	1	2	2	4	Sia la dimensione che la conformazione del sensore non risultano critici: non se ne prevede il campionamento.
Unità dosatrici	Parti macchina per la ripartizione della miscela nelle capsule	Parte a contatto con la miscela sottoposta ad azione meccanica	Procedura non adatta: non possibile un ulteriore disassemblaggio	GMP	2	4	2	16	Parti macchina più geometricamente strutturate e con azione meccanica sulla miscela: si campionano tre pezzi per tipologia per ottenere una superficie di campionamento significativa.

Rosso → RPN maggiore del valore soglia definito → punti critici.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

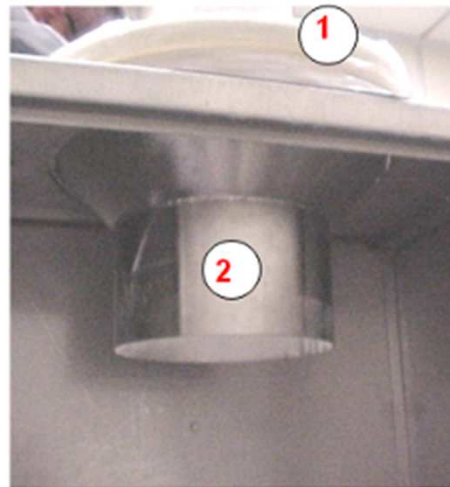
Cleaning Validation

Il protocollo deve quindi riportare l'elenco dei punti critici selezionati, sui quali si devono essere effettuati i campionamenti.

Per ogni punto in esame deve essere riportato:

- Area da campionare
- Schemi e/o fotografie dell'attrezzatura o delle parti da esaminare con la posizione dei punti critici oggetto di convalida.

PUNTO	DESCRIZIONE	AREA
1	Raccordo tra mescolatore e tramoggia	100 cm ²
2	Tramoggia	100 cm ²
3	Vasca di alimentazione	100 cm ²



Cleaning Validation

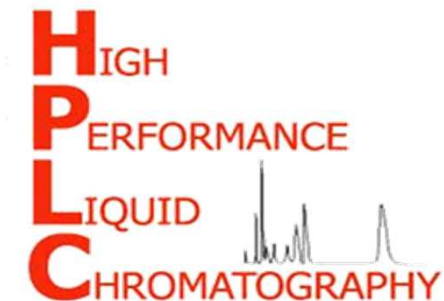
4) ESECUZIONE PROVE DI CONVALIDA

5) REGISTRAZIONE RISULTATI

Il protocollo può prevedere una parte avente la funzione di **rapporto di convalida**, sul quale devono essere riportati i risultati delle attività di validazione della procedura di pulizia.

La compilazione del documento in tutte le sue parti è responsabilità del personale di Laboratorio incaricato del campionamento e dell'esecuzione delle analisi.

Eventuali deviazioni dal protocollo devono essere opportunamente gestite.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Cleaning Validation

6) VALUTAZIONE RISULTATI E REPORT FINALE

Al termine delle attività analitiche è prevista una sessione di **re-assessment** relativa al piano di campionamento.

Lo scopo è quello di confermare o meno, a partire dai risultati analitici, il raggiungimento degli scopi del protocollo.

Viene compilata un'ulteriore tabella FMEA le cui **conclusioni definiscono l'esito della convalida.**

Re-assessment														
ID	DESCRIZIONE			ASSESSMENT				AZIONI PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO	RAZIONALE	RE-ASSESSMENT				RAZIONALE PER ACCETTAZIONE *
	FASE	RISCHIO/ERRORE	CAUSE/EFFETTO	GMP/SHE/ALTRI	P	S	R			RPN	P	S	R	



Cleaning Validation

La **severità** è in questo caso riferita al **valore di contaminazione più alto riscontrato** in sede di analisi per ciascun punto di campionamento:

Scala	Criteri (esempio)
1	residui non rilevabili
2	residui riscontrati di due ordini di grandezza più bassi del limite
3	residui riscontrati di un ordine di grandezza più bassi del limite
4	residui riscontrati dello stesso ordine di grandezza del limite, ma inferiori
5	residui riscontrati superiori al limite di accettabilità



Cleaning Validation

La **probabilità** è legata alla rappresentatività del campione rispetto alla superficie del pezzo macchina in esame:

Scala	Criteri (esempio)
1	il pezzo è stato campionato completamente
2	l'area di campionamento è almeno 1/10 della superficie del pezzo macchina
3	l'area di campionamento è compresa tra 1/10 e 1/100 della superficie del pezzo macchina
4	l'area di campionamento è compresa tra 1/100 e 1/1000 della superficie del pezzo in esame
5	l'area di campionamento è inferiore al 1/1000 della superficie del pezzo macchina in esame



Cleaning Validation

La **rilevabilità** è data uguale a 1 per i metodi validati di determinazione dei residui.

Se il metodo è validato abbiamo *dimostrato che fa quello che ci si aspetta.....*



Cleaning Validation

I risultati che esprimono un livello di rischio accettabile, ovvero sia l'ottenimento di **RPN finali inferiori ad un limite soglia definito in SOP**, permettono la chiusura del protocollo, previa approvazione dei responsabili dei Reparti interessati (e QP).

La **SOP di pulizia è validata!**

Per valori di RPN maggiori del valore soglia devono essere definite le **azioni per mitigare il rischio** e deve essere ricalcolato il valore di RPN dopo l'implementazione di tali azioni, verificando che sia inferiore o uguale al valore soglia.

Re-assessment														
ID	DESCRIZIONE			ASSESSMENT				AZIONI PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO	RAZIONALE	RE-ASSESSMENT				RAZIONALE PER ACCETTAZIONE *
	FASE	RISCHIO/ERRORE	CAUSE/EFFETTO	GMP/SHE/ALTRI	P	S	R			RPN	P	S	R	



Cleaning Validation

Trattandosi di convalida di pulizia, la mitigazione del rischio si può realizzare attraverso:

- elaborazione di una procedura di pulizia più adeguata (es. maggior grado di disassemblaggio componenti impianto, ottimizzazione tempi / volumi / temperature / concentrazione detergenti, tempi / volumi / temperature soluz. di risciacquo...).
- valutazione di un nuovo detergente (es. perché inefficace, incompatibile...).
- maggiori controlli (es. maggior dettaglio check list procedura, training...).



Cleaning Validation

7) RICONVALIDA E CHANGE CONTROL

La riconvalida è uno step successivo alle attività di cleaning validation per mantenere sotto controllo i risultati tramite test periodici.

Deve essere applicata nel caso di nuovi prodotti, nuove attrezzature o variazioni dei parametri che contribuiscono alla definizione dei limiti di accettazione.

E' indispensabile quindi un efficiente sistema di **change control** per garantire il presidio delle modifiche delle variabili convalidate.

Le riconvalide devono comunque essere periodicamente eseguite anche in assenza di modifiche.



Cleaning Validation

Change control

Tutte le matrici costruite con i criteri indicati devono essere sottoposte a revisione.

Ogni variazione dovrà essere valutata allo scopo di verificare se la SOP di pulizia è idonea allo scopo prefissato.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Cleaning Validation

INTRODUZIONE NUOVO PRODOTTO



AGENDA

- Introduzione
- Applicazione pratica del QRM nella cleaning validation
- **Conclusioni**



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Conclusioni

- L'approccio QRM permette una più facile applicazione delle azioni per mitigare i rischi una volta che questi sono stati identificati e valutati.
- Il QRM garantisce il **livello qualitativo desiderato** e la **compliance normativa**. Ciò si traduce anche in migliore **comunicazione**.
- Il QRM deve essere considerato un'**opportunità** e deve costituire proprio un momento di **conoscenza** dei propri processi e dei propri sistemi, di **formazione** del personale e di una cultura orientata alla **qualità** → raggiungimento della massima **soddisfazione del Cliente**.



Conclusioni

➤ Il valore aggiunto del QRM risiede nell'adozione dei ***team interdisciplinari/multiculturali!***

L'applicazione delle metodiche di QRM è un momento di confronto ed incontro tra le varie funzioni aziendali.



La creazione di teams interdisciplinari per coordinare il processo di gestione del rischio ha permesso di migliorare la conoscenza scientifica del processo → **riduzione soggettività** da parte degli attori → consistenza delle scelte.



Conclusioni

"Parliamo del rischio, perché il rischio è così bello. Ma il cambiamento e il progresso vengono solo quando siete disposti a rischiare, a fare esperimenti con la vostra vita".

(Leo Buscaglia)

Grazie per la vostra attenzione



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica