



FEDERCHIMICA

ASCHIMFARMA



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica



La Cleaning Validation oggi....

Giovanni Martinetti

giovanni.martinetti@grunenthal.com

Head of Quality Assurance Release Office

**Impianti dedicati e multipurpose per la produzione di principi
attivi e medicinali: aspetti regolatori ed operativi
9 aprile 2014**

AGENDA

Introduzione

Importanza delle operazioni di cleaning

L'approccio classico

La nuova aspettativa

Conclusioni

AGENDA

Introduzione

Importanza delle operazioni di cleaning

L'approccio classico

La nuova aspettativa

Conclusioni

Introduzione

Obiettivo Cleaning Validation

Convalidare le operazioni di pulizia degli impianti di produzione dei farmaci.

Dimostrare l'efficacia di una determinata procedura operativa per ottenere una pulizia **“adeguata”**.



AGENDA

Introduzione

Importanza delle operazioni di cleaning

L'approccio classico

La nuova aspettativa

Conclusioni

Importanza delle operazioni di cleaning

Perché è importante la CV? (1 2 3 4)

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

...prevent **cross contamination**...

...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...

Importanza delle operazioni di cleaning

Perché è importante la CV? (1 2 3 4)

FDA's cleaning validation guideline (1993)

Volume 4 EU Guidelines – Chapter 3/5 Production

Annex 15 to EU GMPs - Qualification and Validation

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

PDA Tech. Report N° 29 (TR 29) - Points to Consider for C. V.

Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC): Guidance
su Cleaning Validation in siti di produzione APIs

Importanza delle operazioni di cleaning

Perché è importante la CV? (1 2 3 4)

EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012 - Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

Volume 4 EU Guidelines – Chapter 5 Production

draft; chapter “Prevention of cross-contamination in production”

Annex 15 to EU GMPs - Qualification and validation

draft; due date: october 2014

Importanza delle operazioni di cleaning

Perché è importante la CV? (1 2 3 4)

Pulire gli impianti è un'attività non semplice!

Non si possono convalidare gli operatori....

...ma possiamo misurare la loro abilità!

Il training è fondamentale (insegnare a fare e ad essere!)

L'attività di supervisione anche!



Importanza delle operazioni di cleaning



AGENDA

Introduzione

Importanza delle operazioni di cleaning

L'approccio classico

La nuova aspettativa

Conclusioni

L'approccio classico

Criteri generali per la convalida delle procedure di pulizia:

- 1) DEFINIZIONE CRITERI DI ACCETTABILITÀ**
- 2) CONVALIDA 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**

L'approccio classico

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...)



L'approccio classico

Un po' di storia sui limiti di accettabilità (1 2 3)

Pre-1993 Industry Acceptance Limits

Sondaggio del 1992 → 44 approcci!

1/10 dose terapeutica

1/50 max. dose terapeutica

1/1000 lowest dose

Less than smallest therapeutic dose

10 ppm

22 ppm

30 ppm per detergenti

Limite di detection del metodo

.....



L'approccio classico

Un po' di storia sui limiti di accettabilità (1 2 3)

1993 – Articolo Eli Lilly (Gary Fourman & Mike Mullin)

Proposta una valutazione dei seguenti criteri:

- **Nessun residuo visibile**
- **10 ppm**
- **1/1000 della dose**

E dal 1993 cosa è successo?

L'approccio classico

Un po' di storia sui limiti di accettabilità (1 2 3)

Approccio condiviso da molteplici linee guida e articoli → implementazione nell'industria.

Situazione standardizzata:

| 2006 PDA Survey Cleaning Acceptance Limits | | | | | | |
|---|---------------------|----------------------------|---------------|-----------------------|---------------------|------------------------|
| Type of Limits Used (APIs) | | | | | | |
| Dose-based only | Dose-based /default | Dose-based /default/Visual | Default value | Process Capability | Limits of Detection | Other Criteria |
| 49% | 22% | 45% | 4% | 10% | 6% | 16% |
| Range of Dose-based Limits Used(APIs) | | | | | | |
| 1/1,000 th | | 1/100 th | | 1/2,000 th | | 1/10,000 th |
| 85% | | 13% | | 2% | | 6% |
| Range of Default Limits Used (APIs) | | | | | | |
| 10 ppm | | 1 ppm | | <15 ppm | | <1 ppm |
| 89% | | 6% | | 6% | | 3% |

New Perspectives on Cleaning Validation - Andy Walsh (15 novembre 2007) – ISPE Event

L'approccio classico

Determinazione limiti (1 2)

Le Autorità non definiscono limiti per specifici prodotti!

Devono essere specchio della realtà produttiva



L'approccio classico

Determinazione limiti (1 2)

La definizione dei criteri influenza la determinazione dei limiti di accettabilità.

Il limite di accettazione può essere definito applicando i tre seguenti criteri (per solidi orali):

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

Valore più restrittivo risultante dall'applicazione dei 3 criteri → livello di accettabilità dei residui di pa contaminante



L'approccio classico

Strategia: considerazioni generali

- Verifica delle superfici a contatto con il prodotto
- Approccio worst case
- Approccio “braketing” per equipments
- Verifica della pulizia a seguito di cambio prodotto
- Verifica della pulizia durante la lavorazione di lotti in campagna
- Verifica della contaminazione microbica
- Convalida periodica e change control

L'approccio comune

Strategia: worst case

Le SOP di pulizia possono essere convalidate in caso di 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.

Due approcci:

Approccio classico → valutazione qualitativa

Approccio QRM → valutazione quantitativa

L'approccio classico

| PRODOTTO (principio attivo) | SMALLEST STRENGTH (mg) | DOSE MASSIMA (unità/die) | BATCH SIZE (kg) | BATCH SIZE (unità) | PESO UNITÀ (mg) | TOSSICITÀ | TOS. ACUTA DL₅₀ p.o., topo (mg/kg) | SOL. IN H₂O |
|--|---------------------------------------|---|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------|--|-----------------------------------|
| 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. |

Prima matrice di definizione parametri p.a. (esempio)

Parametri considerati:

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

L'approccio classico

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)

L'approccio classico

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) | UNITÀ DI DOSAGGIO PER LOTTO/1000 | DOSE MASSIMA GIORN. (unità/die) | LIMITE CRITERIO DI DOSAGGIO (µg/cm ²) | BATCH SIZE (Kg) | LIMITE CRITERIO 10 ppm (µg/cm ²) | LIMITE CRITERIO VISIVO (µg/cm ²) |
|---------------------------------------|--|---|--|---|-----------------------|---|---|
| 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 |

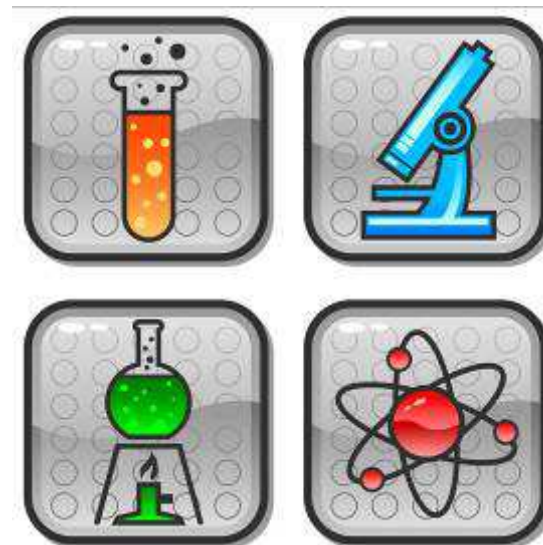
Terza matrice per definizione livello chimico di accettabilità (esempio)

L'approccio classico

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



L'approccio classico

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

L'approccio classico

3) STESURA ED APPROVAZIONE PROTOCOLLO DI CONVALIDA

Elementi principali da considerare (1 2):

- Obiettivo
- Worst case selezionato
- Criteri di accettabilità e limiti
- Responsabilità

L'approccio classico

3) STESURA ED APPROVAZIONE PROTOCOLLO DI CONVALIDA

Elementi principali da considerare (1 2):

- Informazioni dell'apparecchiatura sulla quale convalidare la SOP di pulizia:
 - Punti critici da campionare
 - Compatibilità con i materiali (es. rischio SHE per detergenti)
- Procedure di campionamento da usare
- Metodo analitico da adoperare
- Intervallo di tempo tra fine produzione e pulizia

L'approccio classico

E' importante la condivisione delle informazioni!

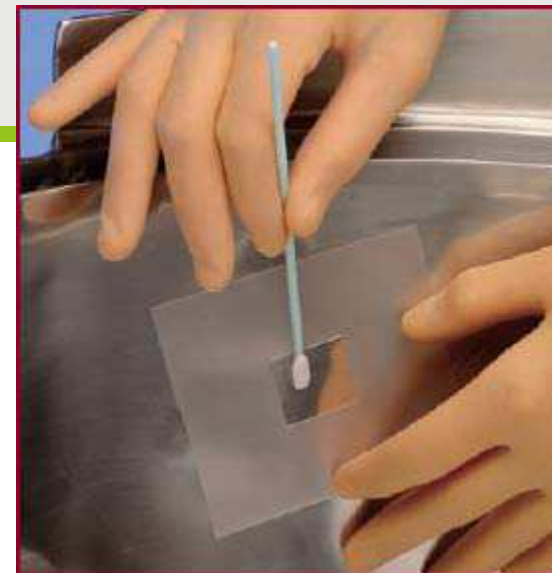
Gruppo di lavoro multidisciplinare composto da:

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



L'approccio classico

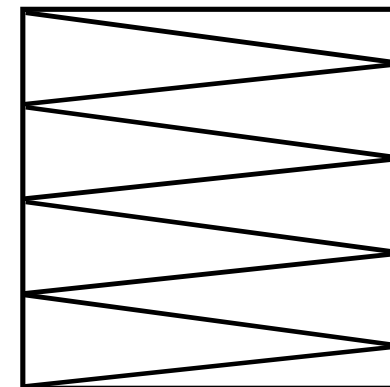
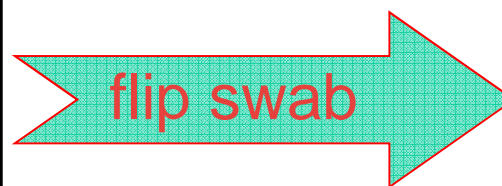
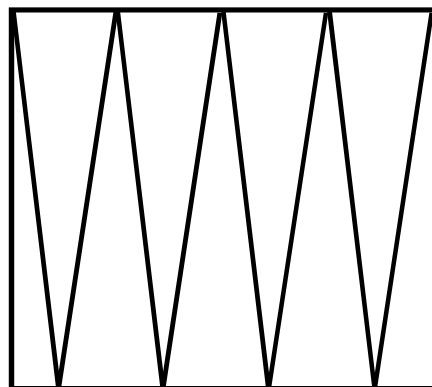
4) ESECUZIONE PROVE DI CONVALIDA



inizio

fine

inizio



primo lato

fine

swab a 90°

L'approccio comune

5) REGISTRAZIONE RISULTATI

Elementi principali da considerare:

- Date di pulizia e di esecuzione campionamenti
- Lavorazione eseguita
- Specifiche e risultati
- Responsabilità
- Gestione deviazioni
- Conclusioni



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.

L'approccio classico

Change control

Tutte le matrici costruite devono essere sottoposte a revisione.

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



L'approccio classico



AGENDA

Introduzione

Importanza delle operazioni di cleaning

L'approccio comune

La nuova aspettativa

Conclusioni

La nuova aspettativa

Negli ultimi anni l'attenzione delle autorità verso la Cleaning Validation è quasi raddoppiata

- 1) Protezione del paziente
- 2) Convalida totale processo/prodotto

→ Quale è la nuova aspettativa?



La nuova aspettativa

Considerazioni

Prodotti con lo stesso dosaggio terapeutico potrebbero avere differenti profili di sicurezza

API teratogeni non devono essere correlati alla dose terapeutica

Il criterio dei 10 ppm potrebbe risultare più rigoroso per farmaci a bassa attività che per farmaci ad alta attività:

| | High Potency Drug | Low Potency Drug |
|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| | Limite: 10 ppm | Limite: 10 ppm |
| | Smallest strength: 9 ppm | Smallest strength: 1000 ppm |
| <i>Risultati:</i> | 8.9 ppm | 8.9 ppm |



La nuova aspettativa

RISCHIO = f(PERICOLO, ESPOSIZIONE)



La nuova aspettativa

Guideline on setting health **based exposure limits** for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

*“...**dedicated facilities** should normally be required when beta-lactam antibiotics are produced...”*

*“...for other products, manufacturers introducing a product into shared facilities should carry out an assessment of all relevant product and process characteristics to evaluate whether it is suitable for production in shared facilities. This assessment should include input from a **toxicologist....**”*



“Tutto è veleno, e nulla esiste senza veleno. Solo la dose fa in modo che il veleno non faccia effetto” (Paracelsus 1493-1541)

La nuova aspettativa

Production Area (Ch 3.6 EU-GMP draft)

“**Cross- contamination should be avoided** for all products by appropriate design and operation of manufacturing facilities. The measures to prevent cross-contamination should be commensurate with the risks.

Quality Risk Management principles should be used to assess and control the risks. Risk assessment should include among other parameters a **toxicological evaluation** of the products being manufactured (see *Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*)”.

La nuova aspettativa

Production Area (Ch 3.6 EU-GMP draft)

“Dedicated facilities are required for manufacturing when a medicinal product presents a risk:

- a) Which cannot be adequately controlled by operational and/ or technical measures or
- b) Scientific data does not support threshold values (e.g. allergenic potential from highly sensitising materials such as beta lactams) or
- c) Threshold values derived from the toxicological evaluation are below the levels of detection”

La nuova aspettativa

Prevention of cross-contamination in production (5.19 Ch 5 EU GMP Vol. 4)

“A **toxicological evaluation** should be the basis for the establishment of **threshold values** in relation to the products manufactured (see Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities).

Where the toxicological evaluation supports a threshold value, this should be used as an input parameter in **risk assessment**.

A **Quality Risk Management** approach should be used based upon this toxicological evaluation and the potential cross contamination risks presented by the products manufactured.

La nuova aspettativa

Prevention of cross-contamination in production (5.19 Ch 5 EU GMP Vol. 4)

Factors including

- facility/equipment design
 - personnel flow
 - physico-chemical characteristics of the active substance
 - process characteristics
 - cleaning processes and analytical capabilities relative to the threshold values for products
- should also be taken into account.

The **outcome** of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the **necessity for and extent to which equipment and facilities should be dedicated to a particular product or product family.**

La nuova aspettativa

Risk Assessment tossicologico.

Anche API manufacturers hanno sviluppato o stanno sviluppando sistemi per categorizzare i composti in base alla loro tossicità e quindi giustificare le misure di contenimento.

Es. SafeBridge classification system (ref. *Speciality Chemicals Magazine - July 2013; pag. 30*)

| OEL (mg,µg,ng/m ³) | SafeBridge Consultants | Merck & Co. | Lonza |
|--------------------------------|-----------------------------------|----------------|------------|
| 10 mg | Category 1: Low toxicity | Category 1 | Category 1 |
| 1 mg | | Category 2 | Category 2 |
| 100 µg | Category 2: Intermediate toxicity | Category 3 | Category 3 |
| 10 µg | | | Category 4 |
| 1 µg | Category 3: Potent | Category 3+ | |
| 100 ng | | Category 4 & 5 | Category 5 |
| 10 ng | Category 4: Highly potent | | |
| ≤1 ng | | | Category 6 |

La nuova aspettativa

Risk Assessment tossicologico.

- 1) Definizione di «*threshold values*» per ogni prodotto
- 2) Integrazione del tool nel QRM
 - Risk Assessment:
 - layout stabilimenti produttivi
 - prodotto
 - processo produttivo
 - procedure di pulizia
 - flussi materiale e personale
 - ecc.
 - Risk Mitigation
 - Attuazione delle misure di risk mitigation (es. dedicated facilities/equipments)

La nuova aspettativa

Sempre necessarie le «dedicated facilities» per prodotti critici:

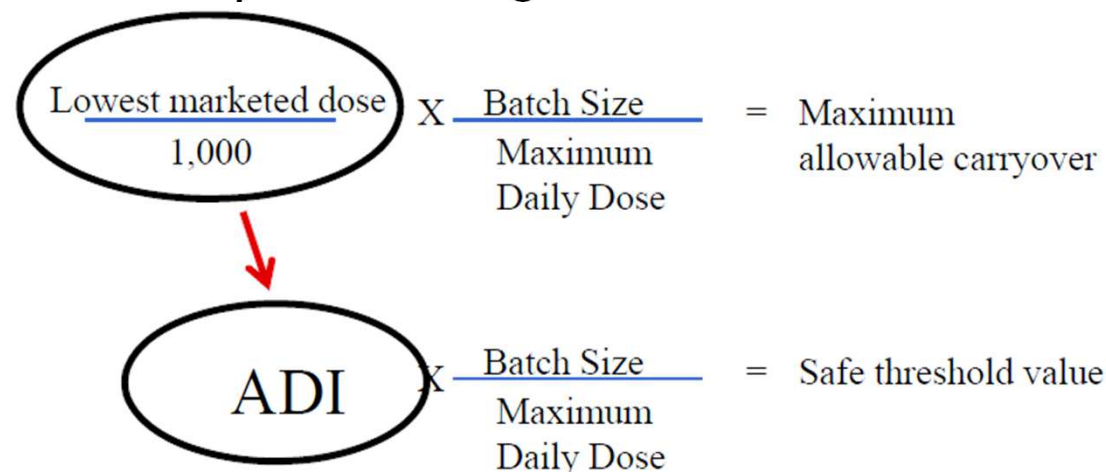
- ❑ Prodotti per i quali i dati scientifici non supportano i dati tossicologici (es. antibiotici β -lattamici, prodotti altamente sensibilizzanti, carcinogeni);
- ❑ Cellule vive con capacità di persistenza nell'ambiente;
- ❑ Organismi vivi patogeni Biosafety Level 3 e 4;
- ❑ Prodotti con «*threshold values*» minori del limite di rilevamento.

La nuova aspettativa

Nuovo approccio

ISPE Risk-MaPP (Risk-based Manufacture of Pharmaceutical Products)

“Pharmacological and toxicological descriptions (dose-response, no-observed-effect level –NOEL-, ADI, PDE) should be used to assess compounds instead of hazard labels. Terms such as potent, cytotoxic, cytostatic and other product class definitions tend to induce an emotional response that might imply that these compounds are always difficult to handle and require the highest level of control”



La nuova aspettativa

PDE “*Permitted Daily Exposure*” is the dose that doesn’t cause adverse effects or cumulative damages if an individual is exposed at (or below) this dose every day for a lifetime.

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOEL} \times \text{BW}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

NOEL = “No-Observed-Effect Level”

BW = human average body weight (50 Kg)

F1 – F5 = critical effect by various adjustment factors (also referred to as safety, uncertainty, assessment or modifying factors) to account for various uncertainties and to allow extrapolation to a reliable and robust no-effect level in the human or target animal population.

AGENDA

Introduzione

Importanza delle operazioni di cleaning

L'approccio classico

La nuova aspettativa

Conclusioni

Conclusioni

- ⊖ E' necessaria una strategia di validazione che rispecchi la realtà aziendale
- ⊖ La Cleaning Validation si è da sempre basata sull'analisi dei rischi. E' ora necessario approfondire e razionalizzare ancora di più l'approccio
- ⊖ Sviluppare razionali basati su scienza e coscienza:
 - > Selezione impianti
 - > Selezione contaminanti chimici
 - > Entità della contaminazione
 - > Distribuzione della contaminazione

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 (del razionale emerso da un'analisi del rischio attenta e strutturata).



Grazie per la vostra attenzione

giovanni.martinetti@grunenthal.com