

Presentazione: Principali criticità su impianti dedicati e multipurpose rilevate a seguito di attività ispettiva

9 Aprile, Milano- Federchimica, Aschimfarma, AFI  
Relatore: Isabella Marta, Unità Ispezioni Materie Prime  
Data: 9 aprile 2014




### Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA



Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
<b>Interessi diretti:</b>					
Impiego in una società	X				
Consulenza per una società	X				
Consulente strategico per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarietà di un brevetto	X				
<b>Interessi indiretti:</b>					
Sperimentatore principale	X				
Sperimentatore	X				
Sovvenzioni o altri fondi finanziari	X				

\* Isabella Marta, secondo il regolamento sul Conflicto di Interessi approvato dal CGA AIFA in data 26.01.2012 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 20.03.2012 in accordo con la policy 0044 EMA/5130/78/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso



La pulizia degli impianti di produzione è un'attività che va effettuata costantemente, secondo istruzioni scritte, in accordo a procedure convalidate. Il "cleaning" resta un'attività GMP fondamentale per la prevenzione della cross-contamination

### Cleaning validation: requisiti GMP Parte II


Le disposizioni relative al cleaning e all'uso di impianti dedicati sono contenute in:

- 4.4 Containment
- 5.2 Equipment maintenance and cleaning
- 8.5 Contamination control
- 12.7 Cleaning Validation





### Cleaning validation: Annex 15

- Capitolo 9. Cleaning Validation:
  - Dirty time (mantenimento apparecchiatura sporca)
  - Clean time (conservazione apparecchiatura pulita)
  - Lunghezza massima della campagna di produzione (tempo e numero di lotti)
  - Pulizia tra lotti all'interno della stessa campagna
  - Dettaglio sui sampling points e rationale nella scelta



### Cleaning validation: Annex 15

- Capitolo 9. Cleaning Validation:
  - Recovery da dimostrare per tutti i tipi di materiali utilizzati nel treno delle apparecchiature
  - Validazione da effettuarsi su un numero appropriato di ripetizioni della procedura, basato sul rischio
  - Per processi di pulizia manuali, l'efficacia del processo deve essere confermata a intervalli giustificati



## Cleaning validation: normativa italiana

In Italia è ancora vigente il D.M. 27 maggio 1999 che classifica le sostanze attive in tipologia di produzione e classe di appartenenza:

- Classe A, sostanze che possono essere prodotte in impianti multiuso
- Classe B, sostanze che richiedono confinamenti particolari o linee produttive dedicate (antibiotici  $\beta$ -lattamici, ormoni steroidei e non steroidei, citotossici, etc.)
- Classe C, ogni altra categoria, per es. sostanze di origine biologica, biotecnologica, sostanze non classificate diversamente



L'appartenenza alle varie classi si riflette nell'approccio alla convalida

## Cleaning validation: peculiarità

- Attività complessa che richiede un esame accurato delle caratteristiche della sostanza attiva (solubilità, attività, tossicità, stabilità) e delle apparecchiature produttive
- Attività multidisciplinare che richiede valutazione dei dati di letteratura, capacità critica e organizzativa
- Basata su un'accurata analisi del rischio
- Un programma specifico di addestramento del personale è fondamentale per assicurare che le procedure convalidate siano messe in atto in modo conforme a quanto è stato validato

## Impianti Multipurpose

- Impianti multipurpose in senso stretto: più complessi nella operatività (simultanea produzione di prodotti diversi, rischio di cross-contamination elevato)
- Impianti multipurpose dedicati a campagne di produzione: resta critica la gestione del change over e la gestione e lo stoccaggio di materiale/apparecchiature dedicati ai singoli prodotti
- Non utilizzabili se i residui accettabili nel prodotto successivo non sono rilevabili con il metodo analitico disponibile

## Impianti dedicati

- Possono essere interamente dedicati o avere parti dedicate
- Richiedono comunque la definizione di campagna di produzione, la convalida del cleaning di fine campagna per la verifica dei prodotti di degradazione derivanti dai residui da carry-over (o di altri residui, quali agenti pulenti e carica batterica)
- Produzione di principi attivi sensibilizzanti (come penicilline e cefalosporine) o altamente attivi e citotossici richiedono impianti dedicati

## Impianto multipurpose o dedicato?

La scelta di dedicare un treno di produzione ad un singolo API dipende dalla difficoltà di gestire l'API in un contesto multipurpose e dalla strategia aziendale in relazione a:

- Quantitativi annui prodotti/batch size/numero e tipo di API prodotti
- Difficoltà operative nella gestione del cleaning o della sua convalida (ad esempio API difficili da rimuovere o procedure di pulizie - impianti di produzione complessi)

## EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012

- Si abbandona il criterio di 1/1000 della dose giornaliera o di 10 ppm residui per stabilire un limite sicuro, basato sulla PDE riferita a dati tossicologici
- In alcuni casi i limiti (residui accettabili) saranno più elevati di quelli basati sui criteri adottati in precedenza
- In altri casi i limiti saranno più bassi, con conseguente necessità di riconvalida del cleaning
- L'applicazione della linea guida (ora draft) potrà portare alla decisione di dedicare la linea di produzione



### EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012

Sostanze con potenziale genotossico:

- se non è noto un meccanismo soglia, si applica il TTC di 0,15 µg/persona/ giorno, derivante dal TCC di 1,5 µg/persona/giorno stabilito per le impurezze genotossiche (con fattore di sicurezza ulteriore)


Impianto dedicato molto probabile

↓

- se è noto un meccanismo soglia si applica il criterio del PDE

↓

Impianto multipurpose possibile



13

### EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012

Sostanze sensibilizzanti:

- se è nota una dose «non sensibilizzante» si può applicare il calcolo con PDE per sostanze attive che saranno impiegate in medicinali ad uso topico;

-In tutti gli altri casi nei quali non è possibile individuare una dose soglia

↓

Impianti dedicati

14

### Compliance alle GMP

Le ispezioni di impianti di produzione di API includono sempre tra le verifiche critiche da effettuare:

- Policy di cleaning adottata dall'azienda
- Convalide effettuate e ripetute/rivalutate nel tempo
- Valutazione della scelta del worst case
- Documenti di registrazione del cleaning
- Convalide dei metodi analitici



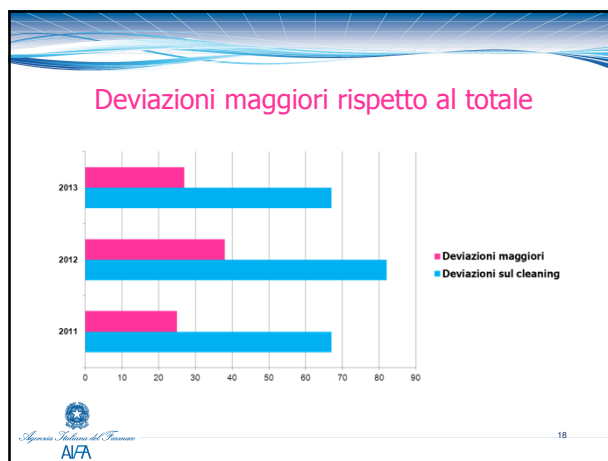
15

### Compliance alle GMP

Lo stato di pulizia generale delle aree di produzione, dei locali di stoccaggio delle aree produttive e dei magazzini, sebbene non direttamente parte delle attività di convalida del cleaning del treno delle apparecchiature, è un requisito GMP (GMP Parte II, Cap. 4.7) ed è un aspetto esaminato nel corso dell'ispezione (e molto spesso carente..)



16



## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Discrepanze documentali: esempi

- ✓ La gestione degli utensili di produzione (spatole, dispositivi di campionamento, utensili vari) impiegati per gli API finiti non è procedurata
- ✓ Documenti/procedure non aggiornati
- ✓ Operazioni correlate alla bonifica non documentate
- ✓ Mancanza di procedure specifiche inerenti fasi importanti delle operazioni di pulizia (es. tele delle centrifughe)
- ✓ Training dell'operatore che effettua la bonifica non è documentato (operatore diverso da chi ha effettuato la convalida e operazione manuale)

## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Deviazioni nelle convalide: esempi

- ✓ Non indicato il volume del solvente utilizzato nella fase di risciacquo
- ✓ Il solvente utilizzato in convalida è diverso da quello impiegato nella pratica corrente
- ✓ Nella convalida della bonifica è stato effettuato un ulteriore risciacquo finale che non è parte delle operazioni di cleaning routinarie
- ✓ Convalida della bonifica di un'apparecchiatura di finissaggio effettuata con un batch size diverso da quello standard (5kg vs 25 kg)

## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Deviazioni nelle convalide: esempi

- ✓ Assenza di convalida della bonifica delle attrezzature mobili utilizzate per il trasporto degli API (ad esempio a fine centrifugazione) o delle tubazioni mobili
- ✓ Non è disponibile un documento di convalida che indichi il tempo massimo accettabile tra la bonifica e il campionamento mediante swab della superficie bonificata
- ✓ Lunghezza campagna di produzione non definita
- ✓ Frequenza di bonifica diversa da quella convalidata

## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Deviazioni nelle convalide: esempi

- ✓ L'API utilizzato per la convalida non è quello individuato come worst case nel protocollo di cleaning
- ✓ Errore nella valutazione del worst case della convalida del cleaning identificato dopo due anni: assenza di valutazione dell'impatto dell'errore commesso
- ✓ Nella scelta del worst case è stata considerata soltanto la solubilità, senza razionale a supporto

## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Deviazioni nelle convalide: esempi

- ✓ Convalida che non ha incluso campionamento con swab test, senza razionale o valutazione di rischio che ne giustifichi l'assenza
- ✓ Il protocollo di riconvalida non riporta il numero e la posizione dei punti di campionamento per lo swab test
- ✓ Criteri per la scelta dei punti di campionamento degli swab test non definiti

## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Deviazioni osservate in produzione: esempi

- ✓ Apparecchiature etichettate come pulite, ma con evidenti tracce di residui
- ✓ Impiego di tubazioni mobili, il cui utilizzo non è descritto in procedura né esaminato in fase di convalida
- ✓ Pulizia di apparecchiature effettuate con una cadenza non supportata da dati sperimentali (ad esempio micronizzatore)
- ✓ Superamento dei limiti di accettazione per il reattore X, prima della lavorazione del prodotto Y, non gestito come deviazione

## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Deviazioni osservate in produzione: esempi

- ✓ Monitoraggio periodico delle procedure di cleaning convalidate non effettuato dal 2000
- ✓ Dirty holding time/clean holding time non definiti
- ✓ Definizione di dirty/clean holding time senza dati a supporto
- ✓ Assenza di valutazione della produzione per R&D di una sostanza attiva nell'impianto di produzione multipurpose

## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Deviazioni nel QC: esempi

- ✓ Fattore di recupero convalidato tramite TLC in modo inappropriato
- ✓ Metodo di recupero utilizzato per carica microbica non convalidato (processo di produzione in ambiente acquoso e limite di specifica per carica batterica)
- ✓ Residuo recuperato in fase di rinse pesato su una bilancia non adeguatamente sensibile rispetto alla quantità misurata
- ✓ Metodo LC-MS non convalidato secondo linea guida ICH Q2
- ✓ Assenza di convalida dell'efficienza di recupero dello swab test utilizzato nella determinazione dell'API residuo

## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Deviazioni nel QC: esempi

- ✓ La linearità del metodo convalidato non tocca i limiti previsti dal protocollo di convalida del cleaning
- ✓ I calcoli per la determinazione della quantità di residuo di un prodotto, eseguiti in fase di convalida, risultano errati
- ✓ L'alcool isopropilico utilizzato nella fase finale del processo di bonifica non dispone di specifiche di qualità
- ✓ Registrazione di operazioni di campionamento alle quali non ha fatto seguito l'analisi del QC

## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Pulizia delle aree di produzione: esempi

- ✓ Stato di pulizia generale carente, anche nelle aree successive alla purificazione dell'API
- ✓ Procedure di pulizia approssimative
- ✓ Registrazione delle pulizie inaccurata o incongruente con la procedura
- ✓ Gestione inadeguata del materiale utilizzato per pulire
- ✓ Etichettature di stato sporco/pulito erronee
- ✓ Mancata registrazione di operazioni inerenti la pulizia

## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Pulizia delle aree di produzione: esempi

- ✓ Aree di finissaggio non adeguatamente pulite
- ✓ Sale dispensing identificate come pulite nonostante evidenti residui di prodotto
- ✓ Zone lavaggio non adeguate (mancanza di spazio o di mezzi adeguati, mancanza di segregazione sporco-pulito, aree fatiscenti e prive di controllo)
- ✓ Pozzetti di scarico intasati, sporchi, non soggetti a sanizzazione/manutenzione

## Deviazioni rilevate in ispezione 2011-2013

### Ispezione non preannunciata

- ✓ Reparto di finissaggio: reparto in attività, ma privo del log book delle lavorazioni precedenti, evidente spargimento di polveri da lavorazioni precedenti e presenza di attrezzature non di produzione
- ✓ Condizioni generali della pulizia dell'area di produzione non adeguate e tali da creare elevato rischio di cross - contamination
- ✓ Impiego di tubazioni e altre attrezzature mobili per il trasferimento del prodotto delle quali non è noto lo stato di pulizia

## Ritiro di medicinale per contaminazione

- Nel 2007 diversi lotti di un prodotto sono stati ritirati dall'EMA in quanto contaminati da alti livelli di mesitato etilico, nota sostanza genotossica
- La causa della presenza dell'impurezza genotossica sembrerebbe essere stata la cross-reazione tra il medicinale e i prodotti utilizzati per la bonifica, nella quale si generava l'impurezza contaminante



Una buona convalida delle attività di cleaning, un adeguato sistema di qualità, impianti mantenuti in idonee condizioni di manutenzione e pulizia, operatori opportunamente formati sono le attività essenziali per assicurare che gli API prodotti abbiano la qualità e la sicurezza attesa

## Ringraziamenti

Ringrazio il Dr. Fabio Ruggiero per la selezione delle deviazioni nel periodo 2011-2013

**Grazie per l'attenzione!**

### CONTATTE

Telefono: 06-59784417  
Email: [lmarta@aifa.gov.it](mailto:lmarta@aifa.gov.it)  
Site: [www.agenziatfarmaco.gov.it](http://www.agenziatfarmaco.gov.it)