



**Micronizzazione in outsourcing:
definizione del worst-case
nella cleaning di
un impianto multipurpose**

Rita Brusa

IMS srl Micronizzazioni



API CLASSE A



GLIBENCLAMIDE

NIMESULIDE

SALBUTAMOLO SOLFATO

OXCARBAZEPINA

IPRATROPIO HBr

SULPIRIDE

ACIDO 5-AMMINOSALICILICO

DIACEREINA

CINNARIZINA

DICLOFENAC

METOCLOPRAMIDE HCl

AMITRIPTILINA HCl

CAMINDAPAMIDE

NIFEDIPINA

SODICO SOLFAMETILTIAZAZOLO

SUCRALFATO

CAMOSTAT

SECNIDAZOLO

TICLOPIDINA HCl

ECONAZOLO HCl

ECONAZOLO NITRATO

BISACODYL

TIAPRIDE HCl

TICLOPIDINA HCl

FEXOFENADINA HCl

FORMOTEROLO

TRIMEBUTINA

TRIHENIDYL HCl

INDOMETACINA



**VIA DI
SOMMINISTRAZIONE ?**

Oftalmico ?

Parenterale?

Nasale?

Orale ?

Endovena?

Retinale?

Dermico?

Intramuscolare?

Auricolare?

Inalatorio ?

FORMA FARMACEUTICA ?

Polvere ?

Sciroppo ?

Compresse ?

Collirio ?

Solido orale ?

Capsule ?

Pomata ?

Polvere per inalazione?

Supposte ?

Iniettabile ?

Granulato ?

Polvere per iniettabili?



DEFINIZIONE DEL WORST CASE QUALI FATTORI VALUTARE?

- FREQUENZA DI LAVORAZIONE
- SOLUBILITÀ NEL SOLVENTE DI LAVAGGIO
- DOSE TERAPEUTICA
- TOSSICITÀ
- LD₅₀
- NOEL
- PDE



DEFINIZIONE DEL WORST CASE QUALI FATTORI VALUTARE?

- **FREQUENZA DI LAVORAZIONE**

Maggiore è il numero di lavorazioni

Maggiore è il numero di lavaggi cui è sottoposto
l'apparecchio

Maggiore è il rischio di contaminazione



DEFINIZIONE DEL WORST CASE QUALI FATTORI VALUTARE?

- SOLUBILITÀ NEL SOLVENTE DI LAVAGGIO

Minore è la solubilità del prodotto

Maggiore è la difficoltà di pulizia dell'apparecchio

Maggiore è il rischio di contaminazione



DEFINIZIONE DEL WORST CASE QUALI FATTORI VALUTARE?

- DOSE TERAPEUTICA

Maggiore è l'attività terapeutica

Maggiore è la gravità di una contaminazione
dovuta alla non completa rimozione del prodotto
dall'apparecchio



DEFINIZIONE DEL WORST CASE QUALI FATTORI VALUTARE?

- TOSSICITÀ - LD_{50} - NOEL - PDE

Maggiore è la tossicità

Maggiore è la gravità di una contaminazione
dovuta alla non completa rimozione del prodotto
dall'apparecchio



DEFINIZIONE DEL WORST CASE QUALI FATTORI VALUTARE?

- FREQUENZA DI LAVORAZIONE
- SOLUBILITÀ NEL SOLVENTE DI LAVAGGIO
- DOSE TERAPEUTICA
- TOSSICITÀ
- LD₅₀
- NOEL
- PDE

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Approccio qualitativo

FREQUENZA DI LAVORAZIONE:

- Most frequent = ≥ 6 times in the 2 previous years
- Frequent = ≥ 2 times in the 2 previous years
- Other = 1 time in the 2 previous years

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Approccio qualitativo

TOSSICITÀ E LD₅₀

- prodotto classificato T+
- prodotto classificato T
- prodotto classificato Xn o Xi
- prodotto Non Classificato

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Approccio qualitativo

SOLUBILITÀ NEL SOLVENTE DI LAVAGGIO

Approximate volume of solvent in millilitres per gram of solute

- very soluble less than 1
- freely soluble from 1 to 10
- soluble from 10 to 30
- sparingly soluble from 30 to 100
- slightly soluble from 100 to 1000
- very slightly soluble from 1000 to 10000
- insoluble more than 10000

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Matrice Approccio Qualitativo

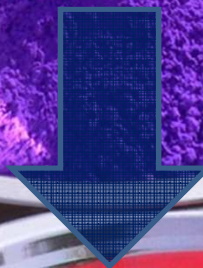
Frequency	Product	Process	Peric	Terapeutical activity	LD50	Solubility	Terapeutical dose
MOST FREQUENT	AAAAA	170	Xi	Antinfiammatorio	5000	soluble	500
	BBBBB	132	Xn	Anticonvulsivo	14300	very slightly	300
	CCCCC	76	NC	Agente nutrizionale	4000	soluble	600
	DDDDD	59	Xn	Antiipertensivo	2000	freely	100
	EEEEEE	56	NC	Antiulcera	12000	Insoluble	1000
	FFFFFF	54	Xn	Anticoagulante	1780	soluble	250
	GGGGG	37	NC	Colagogico	4600	insoluble	225
	HHHHH	25	T	Antinfiammatorio	53	sparingly	8
	IIIIII	21	T+	Antipiretico	2	insoluble	25



Quality Risk Management (ICH Q9)

Use of quality risk management can improve the decision making if a quality problem arises

Effective quality risk management can facilitate better and more informed decisions



**Applicazione del Risk Assessment
per identificare i Worst Case**



Quality Risk Management (ICH Q9)

Applicazione del Risk Assessment
per identificare i Worst Case

Approccio Qualitativo



Criterio Quantitativo

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Criterio quantitativo

FREQUENZA DI LAVORAZIONE (FL):

PUNTEGGIO	FREQUENZA
4	≥ 6 lavorazioni
3	≥ 4 lavorazioni
2	≥ 2 lavorazioni
1	= 1 lavorazioni

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Criterio quantitativo

TOSSICITÀ (TP):

PUNTEGGIO	CLASSIFICAZIONE
5	T+
4	T
3	Xn
2	Xi
1	NON Classificato

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Criterio quantitativo

TOSSICITÀ (LD):

PUNTEGGIO	LD50 (Orale ratto - mg/kg)
4	> 500
3	> 100
2	> 50
1	< 50

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Criterio quantitativo

SOLUBILITÀ NEL SOLVENTE DI LAVAGGIO (SP):

PUNTEGGIO	SOLUBILITÀ	Approximate volume of solvent in millilitres per gram of solute
6	insoluble	more than 10000
5	very slightly soluble	from 1000 to 10000
4	slightly soluble	from 100 to 1000
3	sparingly soluble	from 30 to 100
2	soluble	from 10 to 30
1	freely soluble	from 1 to 10

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Criterio quantitativo

Sviluppo della matrice per l'identificazione del «worst case»

RISCHIO R:

$$R = FL \times TP \times LD \times SP$$

Valore Rischio massimo:

$$R = 4 \times 5 \times 4 \times 6 = 480$$

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Matrice Approccio Qualitativo

Frequency	Product	Process	Peric	Terapeutical activity	LD50	Solubility	Terapeutical dose
MOST FREQUENT	AAAAA	170	Xi	Antinfiammatorio	5000	soluble	500
	BBBBB	132	Xn	Anticonvulsivo	14300	very slightly	300
	CCCCC	76	NC	Agente nutrizionale	4000	soluble	600
	DDDDD	59	Xn	Antiipertensivo	2000	freely	100
	EEEEEE	56	NC	Antiulcera	12000	Insoluble	1000
	FFFFFF	54	Xn	Anticoagulante	1780	soluble	250
	GGGGG	37	NC	Colagogico	4600	insoluble	225
	HHHHH	25	T	Antinfiammatorio	53	sparingly	8
	IIIIII	21	T+	Antipiretico	2	insoluble	25

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Matrice Criterio Quantitativo

Prodotto	n° lav	Frequenza lavorazioni FL	solubilità	Solubilità prodotto SP	LD50	LD	tossicità	Tossicità prodotto TP	Dose Minima	Rischio R FL*SP* LD*TP
AAAAA	28	4	insoluble	6	2	4	T+	5	25	480
BBBBB	7	4	insoluble	6	74	3	T	4	150	288
CCCCC	12	4	Insolubile	6	79	3	T	4	10	288
DDDDD	10	4	insoluble	6		4	Xn	2	250	192
EEEEEE	4	3	slightly	4	62	3	T	4	0	144
FFFFFF	11	4	sparingly	3	53	3	T	4	50	144
GGGGG	4	3	insoluble	6		4	Xn	2	0	144
HHHHH	10	4	insoluble	6	200	2	Xi	3	100	144
IIIIIII	31	4	slightly	4	280	2	T	4	10	128
LLLLLLL	14	4	insoluble	6	373	2	Xn	2	100	96

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Lavorazione di un nuovo prodotto

Valutazione di:

Solubilità, tossicità, LD_{50}

Calcolo del Rischio R:

$$R = TP \times LD \times SP \times FL (= 4) = R_{NP}$$

Confronto con il valore del worst case R_{WC}

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

Lavorazione di un nuovo prodotto

Confronto R_{NP} con il valore del worst case R_{WC} :

A) $R_{NP} \geq R_{WC}$

Nuovo prodotto inserito nel programma di convalida

B) $R_{NP} < R_{WC}$

Verifica prima bonifica

DEFINIZIONE DEL WORST CASE

PERFEZIONAMENTO RISK ASSESSMENT

Valutazione fattori aggiuntivi:

- BATCH SIZE
- DOSE TERAPEUTICA MASSIMA (mg/die)
- DOSE TERAPEUTICA MINIMA (mg)
- NOEL
- PDE



Grazie per l'attenzione

Rita Brusa

r.brusa@imsmicron.it

