



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI SCIENZE DEL FARMACO

Risk assessment applicato alla Cleaning Validation

Alberto Valassi
Milano, 17 Marzo 2014

Che cos'è la Cleaning Validation?

Lo scopo della Cleaning Validation è di garantire l'efficacia e la robustezza del processo di pulizia degli impianti, dimostrando, con un elevato livello di assicurazione, che non si verifichino:

- ✓ **Cross-contamination**
- ✓ **Contaminazione con sostanze estranee**
- ✓ **Contaminazione microbiologica**



“Quality risk management can facilitate better and more informed decisions.”

ICH Q9



Cleaning Validation

- ✓ Siti di Campionamento
 - ✓ Dirty Hold Time
- ✓ Metodi di analisi dei Campioni
 - ✓ Clean Hold Time
- ✓ Analisi dei contaminanti
 - ✓ Metodologia di Campionamento



Applicazione del Risk Assessment per identificare criticamente gli aspetti su cui incentrare la Cleaning Validation



Case Study di risk assessment applicato alla Cleaning Validation



Case Study 1:

Selezione dei siti da campionare

«I punti di campionamento devono rappresentare la superficie *worst case*, ovvero quell' area dell'equipment che, per alcune caratteristiche (es. grado di rugosità superficiale, materiale di costruzione, conformazione, ecc), può essere più difficile da pulire»



Analisi delle metodologie di campionamento

Vantaggi

Svantaggi

	Vantaggi	Svantaggi
Ispezione visiva	<ul style="list-style-type: none">✓ Non necessita di analisi e/o sviluppo di metodi analitici.✓ Immediata	<ul style="list-style-type: none">✓ Residuo non quantificabile.✓ Alcune componenti non sono ispezionabili.
Swab	<ul style="list-style-type: none">✓ Misura diretta del residuo presente sulla superficie.✓ Azione meccanica di rimozione del residuo da parte del tampone.	<ul style="list-style-type: none">✓ Convalida complessa✓ Impossibilità di campionare siti di difficile raggiungimento da parte dell'operatore.✓ Necessità di aver superfici da campionare di almeno 25 cm².
Rinse	<ul style="list-style-type: none">✓ Campionamento di tutta l'area dell'equipment.✓ Convalida semplice	<ul style="list-style-type: none">✓ Limitativo: analizza la quantità rimossa dal solvente, non quella che rimane sull'equipment.

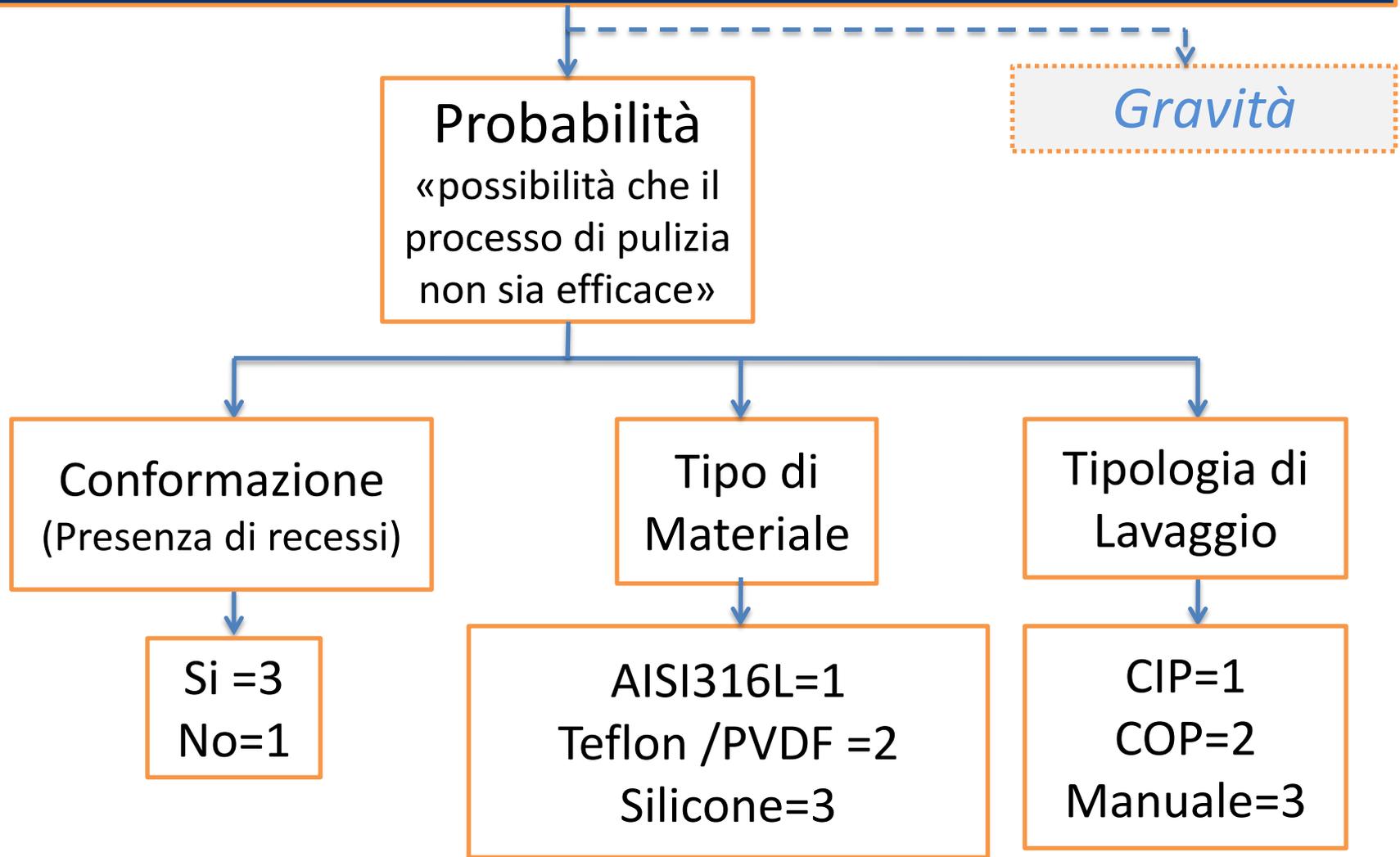


RPN= Rilevabilità x Probabilità x Gravità

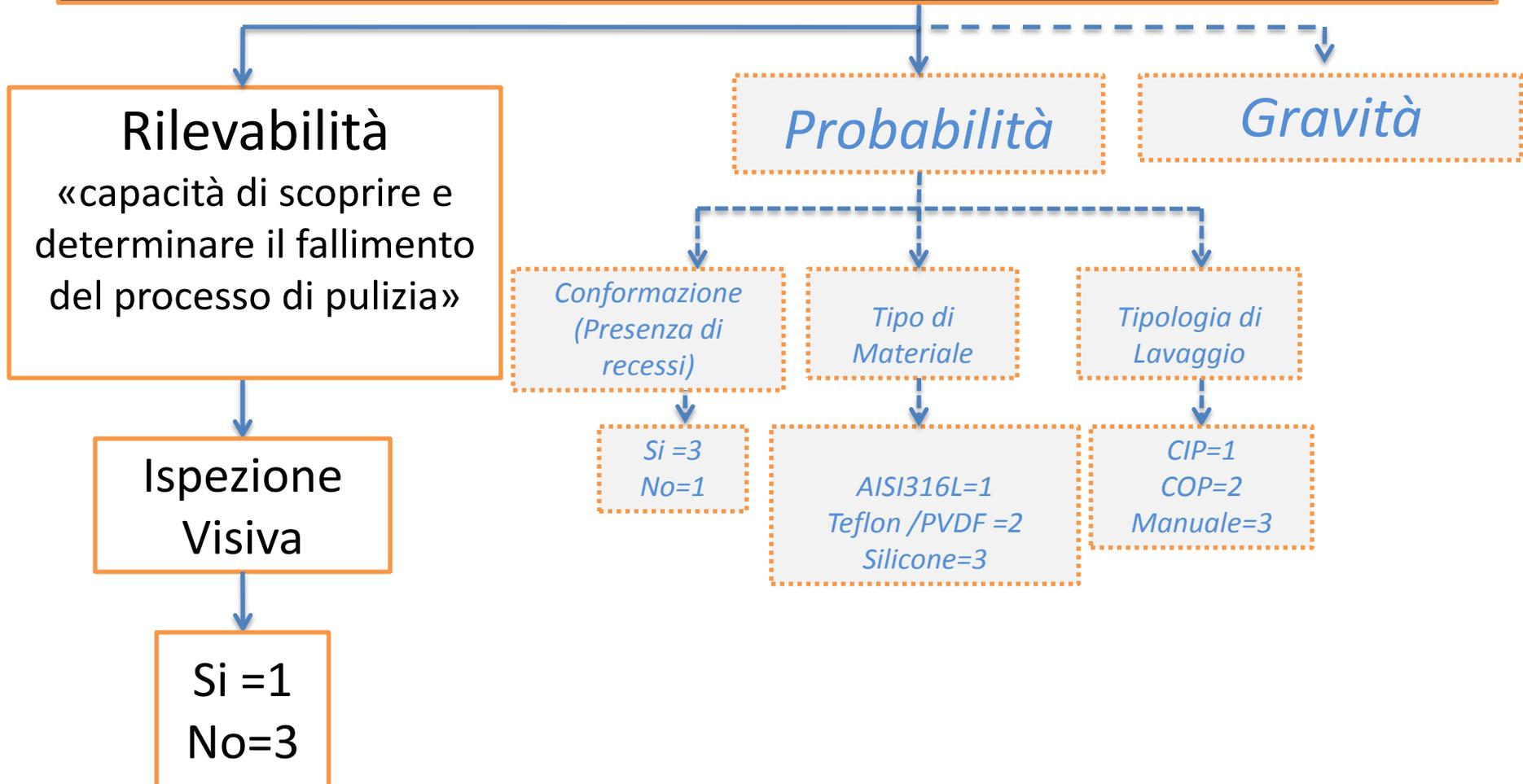
Gravità
«impatto sugli attributi di qualità del prodotto in conseguenza al fallimento del processo di pulizia»



RPN= Rilevabilità x Probabilità x Gravità

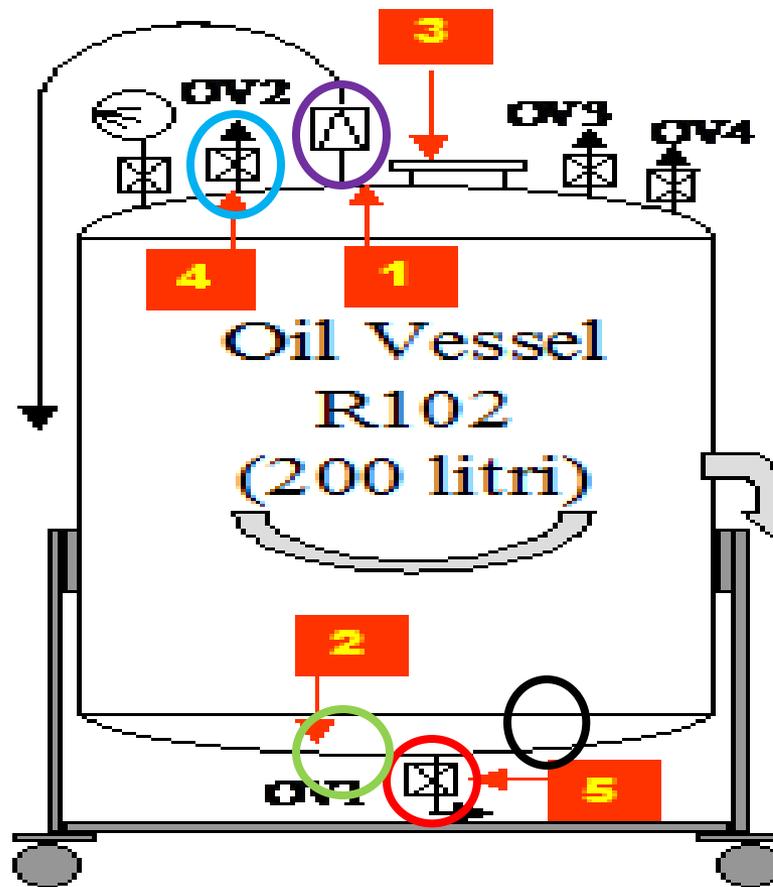


RPN= Rilevabilità x Probabilità x Gravità



EQUIPMENT	Superficie a contatto con il prodotto (m ²)	COMPONENTE	PROBABILITA'			RILEVABILITA'	RPN
			Conformazione	Tipo di Materiale	Tipologia di Lavaggio	Ispezione Visiva	
Oil Vessel	1,48	Corpo	1	1	1	1	1
		Bocchello manometro	3	1	1	1	3
		Bocchello presa di servizio (OV4)	3	1	1	1	3
		Bocchello disco di rottura	3	1	1	3	9
		Passo d'uomo	3	1	1	1	3
		Bocchello polmonazione(OV2)	3	1	1	3	9
		Bocchello filtro sfiato (OV3)	3	1	1	1	3
		Agitatore magnetico	3	1	1	3	9
		Valvola scarico (OV1)	3	1	1	3	9
		Bocchello sonda temperatura	3	1	1	3	9





Legenda:

SITI ORA CAMPIONATI	
NUMERO	
SITI WORST CASE	
Bocchello disco di rottura	Purple
Bocchello polmonazione OV2 (Punto 4)	Blue
Agitatore magnetico	Green
Valvola scarico OV1 (Punto 5)	Red
Bocchello sonda temperatura	Black



Componente	RPN	Evaluation & Rational
Oil Vessel		
Corpo (Punto 1 e 2)	1	Sito già campionato
Bocchello manometro	3	RPN sotto la soglia di criticità
Bocchello presa di servizio OV4	3	RPN sotto la soglia di criticità
<u>Bocchello disco di rottura</u>	9	Questo sito ha un RPN al di sopra della soglia di criticità, ma non può essere campionato per la difficoltà di raggiungimento da parte dell'operatore. Tale mancanza è sopperita dai campioni effettuati nella zone limitrofe (Punti 1-3-4) e aventi struttura e materiali comparabili.
Passo d'uomo (Punto 3)	3	Sito già campionato
Bocchello polmonazione OV2 (Punto 4)	9	Sito già campionato
Bocchello filtro sfiato OV3	3	RPN sotto la soglia di criticità
<u>Agitatore magnetico</u>	9	Questo sito ha un RPN al di sopra della soglia di criticità, ma non può essere campionato per la difficoltà di raggiungimento da parte dell'operatore. Tale mancanza è sopperita dal campionamento effettuato nella zone limitrofe (Punto di campionamento 2) e dall'analisi del Rinse.
Valvola scarico OV1 (Punto 5)	9	Sito già campionato
<u>Bocchello sonda temperatura</u>	9	Questo sito ha un RPN al di sopra della soglia di criticità, ma non può essere campionato non presentando la superficie necessaria per effettuare un campionamento tramite Swab (25 cm ²) . Si sopperisce a tale mancanza tramite l'analisi del Rinse.



Case Study 2:

Sviluppo di una matrice per
l'analisi del contaminante chimico
«worst case»



E' necessario individuare quale sia il potenziale contaminante che deve essere oggetto di convalida, ricercandolo tra diverse sostanze:

- ✓ Principio Attivo
- ✓ Detergente
- ✓ Eccipienti
- ✓ Prodotti di degradazione



Matrice per la caratterizzazione di una sostanza

NOME SOSTANZA	
Attrezzatura con cui viene a contatto	
LogP	
pKa	
Solubilità in acqua (g/l)	
Solubilità in ambiente basico (pH=8) (g/l)	
LD50 Oral (Rat) (mg/Kg)	
LD50 IV (Rat) (mg/Kg)	
Quantitativi Utilizzati (mg)	

Dato che nelle procedure di cleaning viene utilizzato un detergente basico (WFI+Soda con pH~ 9),abbiam deciso di caratterizzare le sostanza in esame non solo in base alla solubilità in acqua,ma anche ricavando la solubilità in ambiente basico pH=8 (situazione worst case) con tale equazione:

$$\begin{aligned} C_s &= [AH] + [A^-] = C_0 + K_a \cdot [AH] / [H_3O^+] = \\ &= C_0 \cdot (1 + K_a / [H_3O^+]) \end{aligned}$$

Utilizzo nell'analisi LD 50 come valore rappresentativo della tossicità,utilizzando sia il valore Orale che IV (intravenoso).

LD50 Rat è il piu diffuso in letteratura,quindi è stato considerato come gold standard.



NOME SOSTANZA	API A	API B
Attrezzatura con cui viene a contatto	-----	-----
LogP	3,79	2,03
pKa	11,1	3,8
Solubilità in acqua (g/l)	$124 * 10^{-3}$	$73,1 * 10^{-3}$
Solubilità in ambiente basico pH=8 (g/l)	<u>$124,09 * 10^{-3}$</u>	<u>$1,16 * 10^3$</u>
LD50 Oral (Rat) (mg/Kg)	1100	2000
LD50 IV (Rat) (mg/Kg)	50	308
Quantitativi Utilizzati (mg/ml)	10	10



Matrice per il confronto

Viene utilizzata la solubilità in ambiente basico, ovvero quella che simula le condizioni di lavaggio.

Utilizzo questa tabella per classificare LD50

Solubilità in acqua

g/l	Punteggio
> 1000	1
tra 1000 e 100	2
tra 100 e 33	3
tra 33 e 10	4
tra 10 e 1	5
tra 1 e 0,1	6
< 0,1	7

Tossicità

LD 50 (mg/Kg)	Punteggio
> 2500	1
< 2500	2
< 1250	3
< 500	4
< 250	5
< 25	6

Solubilità x LD 50 IV

Livello di rischio

Trascurabile	Da valutare
≤5	>5



Solubilità x LD 50 IV

	LD50 mg/Kg IV	Solubilità in acqua pH=8 (g/l)	Punteggio totale
API A	5	6	30
API B	4	1	4



Un particolare ringraziamento alla Dr.ssa
Giuliana Crema

Grazie per
l'attenzione!

E-mail : alberto.valassi@studenti.unimi.it

