

# |Guide A3P Scientifique & Technique |

ESTRATTO

**Annex 15 Qualificazione e Convalida  
Capitolo 10 Cleaning Validation  
Guida Pratica NBF**



VOL .N° 2 // GIUGNO 2018

## **Responsabile**

**Pierre DEVAUX**, Esperto gestione contaminazioni, UPS CONSULTANTS

## **Con il contributo di**

**Margaux ARTHUS**, Responsable amélioration continue, GIFRER

**Thierry BESNARD**, Esperto tossicologo, LABORATOIRE LTB

**Sophie BOURGOIS**, Esperta cleaning validation, ASPEN

**Ludovic DEMOOR**, Responsabile produzione – unità di ripartizione, LFB

**Marilyne DOUEZ**, Ingegnere in carica dei processi di pulizia, NOVO NORDISK

**Sandrine DUCLOS**, Esperta tecnica cleaning validation, CPHACLEAN

**Françoise DURAND**, Responsabile scientifico, ANIOS

**Guillaume GARREAU**, Cleaning validation engineer senior, GALDERMA / GSK CONSUMER HEALTHCARE

**Isabelle GONZALEZ**, Responsabile convalida, TEOXANE

**Solenn JANVIER**, Responsabile di laboratorio, SERVIER

**Christine LENS**, Presidente, KEYBIO

**Etienne MICHEL**, Global quality/Cleaning expert, GSK VACCINES

**Stéphane MONESTIER**, Packaging and process support manager, FERRING

**Marie-Véronique MUNEREL**, Manager AQ, VIRBAC

**Jean-Baptiste NOIROT COSSON**, Manufacturing technical support supervisor, MERCK

**Julie RACAUD**, Responsabile qualificazione e convalida, AGUETTANT

**Thomas ROHAUT**, Referente cleaning validation, AKTEHOM

**Emilie SOLLIER**, Esperto processo e cleaning validation, SANOFI PASTEUR

**Lauriane ZUCHUAT**, QA manager process and cleaning validation, VIFOR PHARMA

# Indice

<b>Preambolo</b> .....	<b>4</b>
<b>Definizioni</b> .....	<b>5</b>
<b>Acronimi</b> .....	<b>8</b>
<b>§ 10.1</b>	
"Le operazioni di cleaning validation dovranno essere effettuate per confermare l'efficacia delle procedure di pulizia applicate a qualsivoglia strumento che entri in contatto con un prodotto".....	<b>9</b>
"Potranno essere utilizzati agenti fittizi, purché se ne dia adeguata giustificazione scientifica".....	<b>10</b>
"Il raggruppamento di strumenti dello stesso tipo richiede la giustificazione dello strumento scelto per le operazioni di cleaning validation.".....	<b>11</b>
<b>§ 10.2</b>	
"L'esame visivo della pulizia è una parte importante dei criteri di accettazione stabiliti per la cleaning validation. In generale, l'attenersi a questo solo e unico criterio non è accettabile.".....	<b>12</b>
"La ripetizione della pulizia e delle analisi fino all'ottenimento di un valore accettabile per i residui non è considerato un metodo di valido.".....	<b>14</b>
<b>§ 10.3</b>	
"È comprovato che un programma di cleaning validation può rivelarsi lungo.".....	<b>15</b>
"... e che per certi prodotti potrebbe essere necessaria una verifica dopo la produzione di ciascun lotto, per esempio per i farmaci sperimentali.".....	<b>16</b>
"I dati risultanti dalla verifica dovranno essere sufficienti per sostenere la conclusione che lo strumento è pulito e pronto all'uso.".....	<b>16</b>
<b>§ 10.4</b>	
"La cleaning validation dovrà tenere in conto il livello di automatizzazione del processo di pulizia.".....	<b>17</b>
"Nel caso di utilizzo di un processo automatico, dovrà essere convalidato l'intervallo di funzionamento normale specifico alle correnti materiali e allo strumento in analisi.".....	<b>18</b>
<b>§ 10.5</b>	
"Dovrà essere effettuata una valutazione di tutti i processi di pulizia per determinare i fattori variabili che influenzano l'efficacia e le prestazioni della pulizia stessa. Tra di essi, gli operatori e fino a che punto sono dettagliate le procedure messe in atto, come la durata del risciacquo, etc.".....	<b>18</b>
"Se i fattori variabili sono stati correttamente individuati, le situazioni corrispondenti al Worst Case, dovranno essere utilizzate come base da cui partire per l'analisi relativa alla cleaning validation.".....	<b>19</b>
<b>§ 10.6</b>	
"I limiti di contaminazione residua del prodotto dovranno essere stabiliti secondo una valutazione tossicologica. La giustificazione dei limiti selezionati dovrà essere documentata nel quadro di una valutazione dei rischi che includa tutti i riferimenti complementari. Dovranno essere stabiliti dei limiti per l'eliminazione degli agenti detergenti utilizzati. I criteri di accettazione dovranno tenere in conto il potenziale effetto cumulativo delle diverse componenti dello strumento utilizzato nel processo.".....	<b>20</b>
1. "È accertato che le macromolecole e i peptidi terapeutici si degradano o si denaturano se esposti a valori estremi di pH e/o al calore, e possono diventare farmacologicamente inattivi. Dunque, in circostanze simili non sarà possibile applicare una valutazione tossicologica.".....	<b>20</b>
2. "Se non è possibile effettuare un'analisi di alcuni residui di prodotto specifici, potranno essere scelti altri parametri rappresentativi, per esempio il carbonio organico totale (TOC) e la conduttività.".....	<b>20</b>
<b>§ 10.7</b>	
"Durante l'elaborazione dei protocolli di cleaning validation, dovrà essere tenuto in considerazione il rischio rappresentato da una contaminazione microbica e da una contaminazione da endotossine.".....	<b>28</b>
<b>§ 10.8</b>	
"Per definire la durata massima dello stato "sporco" e dello stato "pulito" nel processo di pulizia, dovrà essere tenuta in conto l'influenza del tempo trascorso tra la fabbricazione e la pulizia stessa e il tempo trascorso tra la pulizia e il nuovo utilizzo.".....	<b>29</b>
<b>§ 10.9</b>	
"Nel caso della realizzazione di una campagna di produzione, dovrà prevedersene l'incidenza sulla possibilità di pulizia a fine campagna. La durata massima della campagna (in termini di tempo e/o numeri di lotti prodotti) dovrà fungere da base per la cleaning validation.".....	<b>31</b>
<b>§ 10.10</b>	
"Se come modello di cleaning validation, si decide di optare per un approccio Worst Case, sarà necessario fornire una giustificazione scientifica per la scelta del peggiore dei casi possibili...".....	<b>33</b>
"... e valutare l'incidenza dei nuovi prodotti sul sito.".....	<b>34</b>
"La solubilità, l'attitudine alla pulizia, la tossicità e l'attività terapeutica possono figurare tra i criteri di determinazione del Worst Case.".....	<b>34</b>
<b>§ 10.11</b>	
"I protocolli di cleaning validation dovranno precisare o referenziare i punti da campionare, la giustificazione per la scelta di questi punti, e definire i criteri di accettazione".....	<b>36</b>
<b>§ 10.12</b>	
"Il prelievo dei campioni dovrà essere effettuato tramite tampone e/o risciacquo o tramite altri metodi a seconda dello strumento di produzione. I materiali e i metodi di campionatura non dovranno influenzare il risultato dell'analisi. Dovrà essere possibile effettuare il recupero dei campioni per ciascuno dei materiali di contatto prelevati nello strumento e per ciascuno dei metodi di campionatura utilizzati.".....	<b>37</b>
<b>§ 10.13</b>	
"La procedura di pulizia dovrà essere effettuata un appropriato numero di volte in funzione della valutazione dei rischi e dovrà rispondere ai criteri di accettazione al fine di dimostrare che il metodo di pulizia sia valido.".....	<b>39</b>
<b>§ 10.14</b>	
"In caso di inefficacia o inadeguatezza di un processo di pulizia per un determinato strumento, dovranno essere utilizzati per ciascun prodotto un strumento dedicato o ulteriori misure appropriate, come indicato nei capitoli 3 e 5 di EudraLex, Volume 4, Parte I, e recepito nel diritto nazionale francese per volontà del direttore generale dell'Agenzia nazionale di sicurezza dei farmaci e dei prodotti sanitari (ANSM).".....	<b>40</b>
<b>§ 10.15</b>	
"In caso di pulizia manuale delle apparecchiature, sarà particolarmente importante che l'efficacia del processo manuale sia confermata con una frequenza regolare.".....	<b>41</b>
<b>Riferimenti Bibliografici</b> .....	<b>43</b>
<b>Allegato 1 / Esempio di un'analisi dei rischi per definire gli strumenti Worst Case</b> .....	<b>44</b>
<b>Allegato 2 / Stato pulito e asciutto</b> .....	<b>46</b>
<b>Allegato 3 / Esempio Matrice Prodotto Worst Case</b> .....	<b>48</b>



## Preambolo

Con l'entrata in vigore del nuovo Annex 15 delle GMP Europee Eudralex, volume IV ad ottobre del 2015, il processo di cleaning validation, convalida della pulizia, ha acquisito una dimensione completamente differente nel quadro delle nostre attività di produzione. Al capitolo 10, dedicato a questo argomento, sono stati aggiunti 8 paragrafi e si tratta di una modifica regolamentare di grande importanza!

Tali modifiche hanno posto tutta una serie di interrogativi in merito all'attuazione dei suddetti paragrafi aggiuntivi sui nostri siti di produzione.

È stato il caso, per esempio, del valore di PDE (Permitted Daily Exposure): "In che modo possiamo trovare i dati di origine per calcolare questo valore? Dobbiamo basarci sulle sole valutazioni tossicologiche? Come calcolare questo valore? Dobbiamo calcolarlo per tutti i prodotti? Siamo obbligati a ricorrere all'intervento di un tossicologo "CV Expert" per calcolare il PDE?..."

Tutta la nostra attenzione è stata rivolta a questo valore PDE e la sua applicazione pratica è stata descritta nelle linee guida EMA del 2014 "*Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*".

D'altro canto, al di là del valore PDE, calcolo il cui carattere obbligatorio o facoltativo è stato precisato in un draft document pubblicato dall'EMA nel gennaio 2017 dal titolo: "*Questions and answers on implementation of risk based prevention of cross contamination in production and Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*", è importante precisare che tutti gli altri punti del Capitolo 10 sono da applicare e da integrare nelle vostre strategie di convalida della pulizia.

**I quindici paragrafi del Capitolo 10 dell'Annex 15 sono di complessa interpretazione. Sono da considerare come punto di riferimento per diversi settori di produzione (farmaci sterili e non sterili per la salute umana, biotecnologie, industria veterinaria) e possono servire come riferimento per altri settori industriali quali la cosmesi e i dispositivi medicali.** Fatte queste premesse, ci è sembrato opportuno creare un gruppo di lavoro sull'argomento, che fosse il più esaustivo possibile, composto da produttori e fornitori, e che rappresentasse il maggior numero possibile di settori industriali. Ed è così che il 26 settembre 2016 è nato il GIC A3P VN.

L'obiettivo del GIC era quello di fornire una guida per l'interpretazione e l'attuazione dei punti presentati nel Capitolo 10 dell'Annex 15 delle GMP Europee. Attraverso i lavori condotti dal gruppo e i nostri scambi ricchi di informazioni, siamo stati in grado di misurare tutte le difficoltà riscontrate nei nostri metodi operativi per definire e mettere in atto le strategie di convalida della pulizia. Ecco perché, abbiamo desiderato creare una guida che fosse il più possibile pragmatica, una guida che non propone un'unica soluzione ma che si presenti come uno strumento di lavoro ad ampio spettro per aiutarvi a definire una strategia di cleaning validation che tenga in conto le specificità di ciascuno dei vostri modelli operativi.

Ringraziamo l'Associazione A3P per aver creduto in noi e per averci permesso di realizzare questo lavoro in condizioni eccezionalmente favorevoli.

## Definizioni

<b>Abilitazione/Qualifica</b>	Il riconoscimento da parte del formatore e/o tramite test quantitativi della capacità di un soggetto di effettuare una determinata operazione..
<b>Agente fittizio</b>	Un sostituto (materia prima, prodotto intermedio o prodotto finito) che possiede caratteristiche farmaceutiche, fisico-chimiche e/o capacità di crescita microbiologica simili al prodotto worst case da convalidare.
<b>Apparecchiatura dedicata</b>	L'aggettivo dedicato designa uno strumento utilizzato per un'unica soluzione.
<b>Approccio prospettivo</b>	La cleaning validation è effettuata prima della produzione commerciale.
<b>Campagna di lotti</b>	Concatenarsi di diversi lotti dello stesso prodotto senza la realizzazione di un processo di pulizia tra un lotto e l'altro che non esclude alcune operazioni di pulizia quali un flush o addirittura un risciacquo.
<b>Commissioning</b>	Pre-test per la messa in servizio di uno strumento.
<b>Contatto Prodotto diretto</b>	Una superficie dello strumento che si trova in contatto diretto con il prodotto, con un prodotto intermedio o con un ingrediente che interviene nella composizione del prodotto (tampone, terreno di coltura, eccipienti).
<b>Contatto Prodotto indiretto</b>	Una superficie che è in contatto indiretto con il prodotto o con un elemento che interviene nella composizione del prodotto. O, ancora, una superficie in contatto con un elemento che entra in contatto diretto con il prodotto. La contaminazione può trasmettersi tramite un vettore di contaminazione.
<b>Convalida concorrente o simultanea</b>	In circostanze eccezionali, se persiste un rapporto beneficio-rischio elevato per il paziente, potrebbe essere accettabile che la produzione di routine inizi anche prima che il programma di convalida sia concluso; in casi simili, può essere utilizzato un programma di convalida simultaneo. Ma la decisione di effettuare una convalida simultanea dovrà essere imperativamente giustificata e documentata nel validation plan per essere visibile e approvata dal personale abilitato.
<b>Corrente materiale</b>	Una corrente materiale, nel processo produttivo, può essere identificata come un fluido distribuito verso diverse linee di produzione (gas farmaceutico, acqua).
<b>Criteri d'accettazione</b>	Limiti, intervalli o altre misure appropriate per l'accettazione dei risultati.
<b>Decontaminazione</b>	Operazione che permette di ridurre la carica di microrganismi (batteri, funghi, spore batteriche, virus...) fino a un livello considerato come accettabile.
<b>Disinfezione</b>	Far riferimento alla norma EN ISO 14885
<b>Durata della campagna</b>	Durata totale tra l'avvio del primo lotto e la fine dell'ultimo lotto della campagna di produzione.
<b>Flush</b>	Operazione di risciacquo o di lavaggio senza ricircolo del liquido utilizzato. L'acqua o il detergente utilizzati sono espulsi. .
<b>Parametri critici</b>	Parametri da tenere in considerazione per realizzare la convalida. Per quanto riguarda la pulizia, sono di solito raggruppati sotto la denominazione "TACT" (tempo, azione, concentrazione, temperatura).

## Definizioni

<b>Passivazione</b>	Trattamento della superficie dei matalli (acciaio inossidabile, ...) per accelerare la creazione dello strato passivo di protezione.
<b>Processo di Pulizia Inadeguato</b>	Il termine inadeguato (“non appropriato”) determina un processo di pulizia inadatto che impedisce il buon fine della convalida senza l’attuazione di un’azione correttiva. Per esempio, quando durante il processo di qualificazione, emergono delle zone di ritenzione tramite un test di asperione alla riboflavina non conforme o viene utilizzato un materiale detergente non adeguato.
<b>Processo di Pulizia Inefficace</b>	Il termine inefficace definisce un processo di pulizia che non permette di raggiungere i criteri di accettazione definiti dal protocollo.
<b>Prodotti fasi 1/2/3/4</b>	
<b>Processo robusto</b>	Definito come riproducibile ed efficace.
<b>Prodotto</b>	La nozione di prodotto tiene in conto tutti gli ingredienti/componenti utilizzati nel processo di produzione di un prodotto farmaceutico: API (principio attivo) / Gli antigeni (per es. i vaccini) / Gli eccipienti (per es. i sali, gli zuccheri, i tensioattivi, le soluzioni o ancora i tamponi) / Gli adiuvanti / I diluenti (per es. l’acqua per iniettabili, i sali...).
<b>Produzione continua</b>	Fabbricazione continua di uno stesso prodotto per una durata di tempo e/o un numero di lotti predefiniti. .
<b>Pulizia automatica</b>	Procedimento di pulizia per il quale non è necessario l’intervento di un operatore (fatta eccezione per l’avvio del ciclo, per il caricamento di una lavatrice automatica o per i prelievi di monitoring).
<b>Pulizia manuale</b>	Questo tipo di pulizia può essere definito come il concatenarsi di operazioni manuali realizzate da un operatore formato e abilitato. L’operatore può essere chiamato a utilizzare diversi materiali e detergenti. Questo tipo di pulizia comporta una grande variabilità a seconda dello sforzo meccanico fornito dall’operatore rispetto ai processi di pulizia automatica o semi-automatica.
<b>Pulizia semi-automatica</b>	Questo tipo di pulizia può essere definito come il concatenarsi di operazioni manuali e automatiche. L’intervento del personale è ridotto ma indispensabile al corretto svolgimento del processo di pulizia. L’operatore può essere chiamato, per esempio, all’attivazione dei sistema o delle diverse fasi di un ciclo di pulizia con sistema Clean-in-Place, manovrando dei pulsanti di comando al fine di avviare le successive fasi di pulizia o, ancora, a preparare le soluzioni detergenti alla corretta concentrazione necessaria al funzionamento di un determinato strumento di pulizia.
<b>Ricetta di Pulizia</b>	Modus Operandi per la Pulizia.
<b>Root Cause</b>	Causa d'origine.
<b>Rouging</b>	Evoluzione dello strato passivo dell’acciaio inox verso la corrosione.
<b>Scale-up</b>	Aumento in scala o trasposizione di un processo che consiste nell’aumentare progressivamente la taglia dei materiali di produzione e dei lotti associati.

## Definizioni

<b>Sgrossatura</b>	Azione volta ad eliminare grossolanamente il prodotto senza un'azione mirata di pulitura. L'obiettivo è quello di limitare gli effetti dovuti all'accumulo del prodotto. Questa azione è, a volte, definita pulizia intermedia per una produzione in campagna di lotti.
<b>Soglia massima</b>	Fase del processo di fabbricazione al di là della quale un residuo non è più potenzialmente eliminabile tramite il processo.
<b>Skid</b>	Modulo di apparecchiature (piattaforma di fabbricazione, cisterna, reattore, con relativa tubazione, ...).
<b>Solubilità</b>	Capacità di una sostanza di mescolarsi a un'altra sostanza.
<b>Sporcizia, contaminante</b>	Residuo indesiderato o residuo in relazione con il prodotto, il processo e l'ambiente, introdotto nello strumento e/o nel sistema di produzione.
<b>Swabs</b>	Sinonimo di tamponi.
<b>Tamponi</b>	Materiale utilizzato per realizzare i prelievi effettuati sulle superfici.
<b>Tasso di recupero</b>	Il tasso di recupero corrisponde al rapporto (in percentuale) tra la quantità di prodotto o di detergente recuperato e dosato attraverso la tecnica di riferimento, e la quantità reale di prodotto o di detergente presente inizialmente sulla superficie.
<b>Tempo di attesa tra i lotti</b>	Durata entro la fine della produzione di un lotto e l'avvio del lotto seguente.
<b>Tempo stoccaggio materiale pulito (Clean Hold Time)</b>	Durata tra la fine del processo di pulizia dello strumento e il momento in cui lo strumento viene riutilizzato in produzione.
<b>Tempo stoccaggio materiale sporco (Dirty Hold Time)</b>	Durata tra la fine della produzione di un prodotto (comprese le fasi di decontaminazione/risciacquo se immediatamente successive alle fasi di fabbricazione) e l'inizio del processo di pulizia.
<b>Tracciante</b>	Elemento chimico, quantificabile tramite metodo analitico, che è rappresentativo del prodotto o del detergente considerato. Permette, dopo prelievo e dosaggio, di valutare il tenore di prodotto o detergente residuo sulle superfici prelevate.
<b>Validation Plan</b>	"Documento quadro" che descrive la strategia di cleaning validation.
<b>Validation Run</b>	Attuazione della pulizia secondo i requisiti previsti dal protocollo di convalida.
<b>Valutazione dei rischi</b>	Consiste nell'identificare e classificare i parametri critici che possono influenzare la prestazione di pulizia. Si tratta della tappa iniziale di qualsivoglia processo di convalida.
<b>Worst Case</b>	Insieme delle condizioni che rappresentano il peggiore dei casi che potrebbe verificarsi durante la cleaning validation (applicabile per i prodotti, per i materiali, ...).

## Acronimi

<b>ADE</b>	Acceptable Daily Exposure
<b>ADI</b>	Acceptable Daily Intake
<b>BW</b>	Body Weight
<b>CCMT</b>	Contaminazione Crociata Massima Tollerata
<b>CIP</b>	Clean in Place
<b>CPP</b>	Critical Process Parameters
<b>CHT</b>	Clean Hold Time
<b>CV</b>	Cleaning Validation / Convalida della Pulizia
<b>DHT</b>	Dirty Hold Time
<b>DNEL</b>	Derived No Effect Level
<b>LD50</b>	Léthal Dose 50 / <b>DL50</b> Dose Letale 50
<b>LOD</b>	Limite di rivelabilità di un'analisi
<b>LOAEL</b>	Low Observe Adverse Effect Level
<b>LOEL</b>	Low Observe Effect Level
<b>LOQ</b>	Limite di quantificazione di un'analisi
<b>LTD</b>	Limit Therapeutical Dose
<b>MACO</b>	Maximum Acceptable Carry Over
<b>MAX DD</b>	Maximum Daily Dose
<b>NOAEL</b>	No Observe Adverse Effect Level
<b>NOEL</b>	No Observe Effect Level
<b>OEL</b>	Occupational Exposure Limit
<b>PDE</b>	Permitted Daily Dose
<b>QA</b>	Quality Assurance / <b>AQ</b> Assicurazione della Qualità
<b>SAL</b>	Surface Acceptable Limit / <b>LAS</b> Limite Accettabile di Superficie
<b>SBS</b>	Small Batch Size
<b>TDD</b>	Therapeutical Daily Dose
<b>TOC</b>	Total Organic Carbon / <b>COT</b> Carbone Organico Totale
<b>TTC</b>	Threshold of Toxicological Concern

## §10.1 : "Le operazioni di cleaning validation dovranno essere effettuate per confermare l'efficacia delle procedure di pulizia applicate a qualsivoglia strumento che entri in contatto con un prodotto"

La convalida della pulizia ha lo scopo di assicurare la riproducibilità e l'efficacia dei processi di pulizia. Permette, dunque di assicurare la robustezza del processo di pulizia stesso.

La convalida della pulizia dipende da:

- I prodotti (prodotti finito, materia prima, prodotto intermedio di fabbricazione),
- Gli strumenti,
- I processi (processo di fabbricazione e processo di pulizia),
- L'ambiente.



**Figura 1: Perimetro della cleaning validation**

Il perimetro di convalida della pulizia deve tener conto delle superfici degli strumenti che presentano un rischio di contaminazione per il prodotto seguente.

Al di là della nozione di contatto prodotto, per definire i campi di applicazione della convalida, bisogna tener presente i seguenti punti:

- **Il rischio di contaminazione tramite un residuo di prodotto (Contaminazione Crociata):** passaggio di un ingrediente utilizzato nella produzione di un prodotto A verso un prodotto B.
- **Il rischio di contaminazione microbiologica :** rischio di proliferazione di microrganismi (per esempio durante il DHT) e la presenza/generazione di endotossine.
- **Il rischio di contaminazione da parte di agenti detergenti e/o disinfettanti:** rischio di ritrovare nel prodotto delle componenti utilizzate nel processo di pulizia.
- **Il rischio di contaminazione da parte dell'ambiente (durante il CHT):** rischio di proliferazione di microrganismi e di particelle.

Gli elementi che presentano un dichiarato rischio di contaminazione, in contatto diretto o indiretto con il prodotto, dovranno entrare nel perimetro della convalida dei processi di pulizia.