

Schoonmaakvalidatie

Door Nicole Vink en Annemarie van Diepen

Inhoud

- Schoonmaakprocedure
- Risico-analyse
- Keuze worst case product
- Berekening MTR
- Controle effectiviteit schoonmaakprogramma
- Keuze en validatie analysemethode
- Cases
- Terugkoppeling
- Delen ervaring uit Radboudumc

Schoonmaakprocedure

- Leg de ontwikkelde schoonmaakprocedure vast in het gebruiksvorschrift
- Bepaal de gewenste dirty hold time (tijd tussen einde productie en start schoonmaak)
- Bepaal de gewenste clean hold time (tijd tussen schoonmaak en starten nieuwe productie)
- Ontwikkel een logboek voor het vastleggen van de schoonmaak en de controle van dirty en clean hold time

Risicoanalyse

- **T.a.v. de constructie van de apparatuur**
 - Direct contact met het product
 - Delen demontabel
 - Moeilijk bereikbare hoeken voor schoonmaak
 - Gladde, niet poreuze materialen?
- **T.a.v. de gebruikte stoffen**
 - Inventariseer alle producten die met apparaat geproduceerd (zullen) worden
 - Geef een score aan oplosbaarheid, concentratie, hulpstoffen, ervaring van de operators mtb schoonmaken van stof
 - Zitten er ingrediënten bij die een goede voedingsbodem voor micro-organismen vormen?
- **T.a.v. het bereidingsproces**
 - Kritische aspecten in het bereidingsproces (morsen, stuiven, ophopend vuil)
 - Risico op vuil worden van onderdelen/oppervlakken zonder direct productcontact
 - Dienen deze oppervlakten meegenomen te worden in de schoonmaakvalidatie?

Bepaling worst case

Art. nr	Omschrijving	worst case bepaling					LCG/HDD		
		Oplosbaarheid	Concentratie	Invloed hulpstoffen	Ervaring Operators	Totaal score	LCG ¹⁾ (mg)	TDD ²⁾ (mg)	LCG/TDD
6042950	Adrenaline inj. vlst. 0,1 mg/mL 5 ml	2	1	1	1	5	3000	5	600
6002102	D-glucose (6,6-D2) inf. vlst. 16,8 mg/ml 50ml	1	3	1	2	7	420000	840	500
6077097	Warfarine natrium inj. vlst. 5 mg/ml 3 ml	1	3	3	3	10	75000	10	7500

LCG = Minimale chargegrootte (aantal mg)

TDD= Therapeutische dagdosering (volgens literatuurbronnen) in mg

Het product waarvan de ratio LCG/TDD het kleinst is, wordt gedefinieerd 'product b'

Wat is het worst case product?

Warfarine

Berekening MTR

Worst case (product a) = Warfarine natrium inj.vlst 5mg/ml 3ml

Product b = D-glucose (6,6-D2) inf.vlst 16,8mg/ml 50ml

Maximaal 0,1% van de (minimale) therapeutische dosis van product A mag terecht komen in de maximale dagdosering van product B

$$MTR (mg/cm^2) = \frac{TDDa^* \times LCGb^*}{A \times TDDb^* \times 1000}$$

MTR = maximaal toelaatbaar residu

TDDa = therapeutische dagdosis van je worst case product (zoals voor dit product wordt toegepast) in mg = 10mg

LCGb = laagste (minimale) chargegrootte van product b in mg = 420.000mg

TDDb = max therapeutische dagdosis van product b (zoals voor dit product wordt toegepast) in mg = 840mg

A = oppervlak in cm² van het apparaat of installatie waarmee het product in aanraking komt = 4579 cm²

Berekening MTR (uitkomst)

Worst case (product a) = Warfarine natrium inj.vlst 5mg/ml 5ml

Product b = D-glucose (6,6-D2) inf.vlst 16,8mg/ml 50ml

$$MTR (mg/cm^2) = \frac{TDDa^* \times LCGb^*}{A \times TDDb^* \times 1000} = \frac{10 \times 420.000}{4579 \times 840 \times 1000} = 1,09 \cdot 10^{-3} mg/cm^2$$

MTR = maximaal toelaatbaar residu

TDDa = therapeutische dagdosis van je worst case product (zoals voor dit product wordt toegepast) in mg

LCGb = laagste (minimale) chargegrootte van product b in mg

TDDb = therapeutische dagdosis van product b (zoals voor dit product wordt toegepast) in mg

A = oppervlak in cm² van het apparaat of installatie waarmee het product in aanraking komt

Of toch maar de eis 10 ppm?

Niet meer dan 10ppm van een product komt terecht in een ander product

Bereken ppm van worst case product in product B

- MTR was 4,99 mg
- Batchgrootte product B is 420.000mg=0,42 kg
- = 11,9 ppm

10ppm benadering

- Batch warfarine-natrium 5mg/ml
- Bulkvolume 15 liter
- Hoeveelheid warfarine-natrium in batch is $5 * 15.000 = 75.000$ mg
- 10 ppm hiervan is:

0,75mg warfarine natrium mag in een volgende batch terecht komen

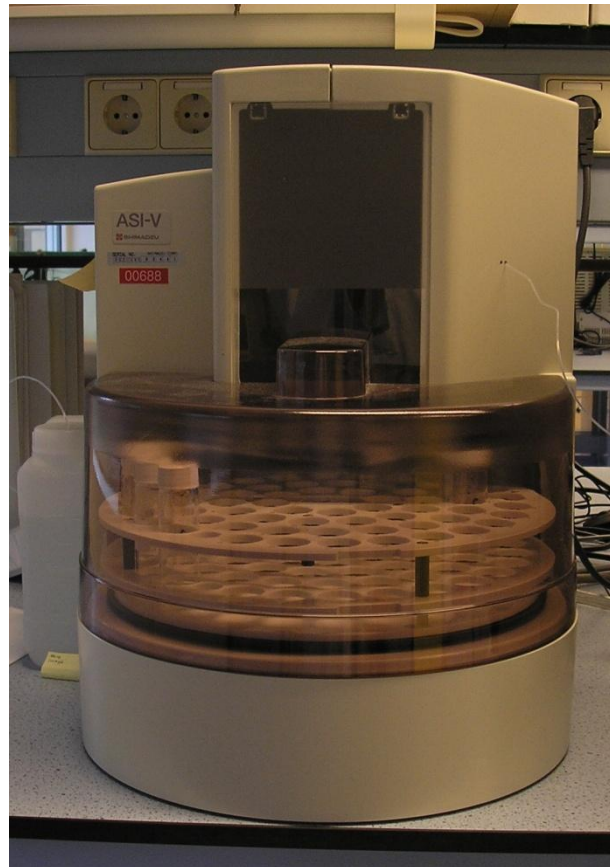
Controle effectiviteit schoonmaakprogramma

- Uitvoeren schoonmaakvalidatie!
- Visuele controle van de schoonmaak
- Analyse werkzame stof (bij voorkeur TOC)
- Analyse residu reinigingsmiddel (TOC of geleidbaarheid)

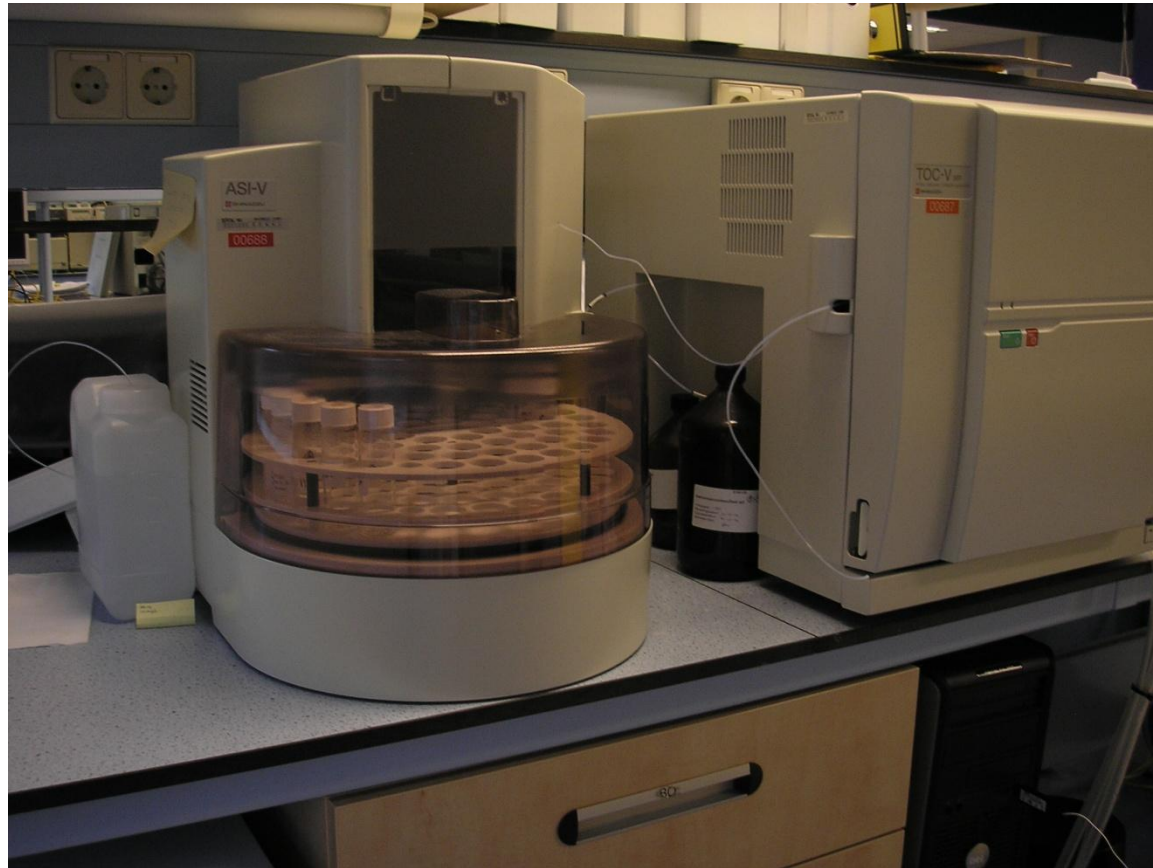
Het TOC apparaat



De autosampler



Het TOC apparaat met de reagensflessen



Inleiding

- De TOC is een instrument die de hoeveelheid totale koolstof (TC), anorganische koolstof (IC) en totale organische koolstof (TOC) meet in oplossingen. Het apparaat is ontworpen voor het meten van relatief schone monsters, die geen zuur, alkali of zouten bevatten.
- Er zijn 2 type koolstof aanwezig in water, organische en anorganische koolstof.

-
- Organische koolstof (TOC) bindt met waterstof of zuurstof om een organisch component te vormen.
 - Anorganisch koolstof (IC of TIC) is de structurele basis voor anorganische samenstellingen, zoals gas carbonaten en carbonaationen.
 - Gezamenlijk worden deze aangeduid als totale koolstof (TC). Deze hebben een relatie met elkaar: $TOC = TC - IC$.

-
- Het apparaat heeft 3 principes om te meten:
 - TC principe
 - IC principe
 - NPOC principe
-
- Door ons wordt het NPOC principe gebruikt.
Monster wordt op pH 2-3 gebracht d.m.v. fosforzuur,
Sparge gas door het monster om zo het IC component te elimineren.
De TC blijft over. Gemeten wordt de totale organische koolstof (TOC).
Deze analyse waarde refereert naar NPOC om het te onderscheiden
van de TOC waarde, die door het verschil tussen TC en IC wordt verkregen.

Proefmengsels voor bepaling van de juistheid (oxideerbaarheid)

Maak oplossingen van de hoeveelheid werkzame stof die overeenkomt met 50%, 100% en 150% van het maximaal toelaatbaar residu (MTR) van de schoonmaakvalidatie in 40 ml Milli-Q. Houd hiermee zo nodig rekening met het oppervlakte van het apparaat dat bemonsterd wordt:

- Het MTR bedraagt [MTR] mg/cm² / %
- Het bemonsterde oppervlakte bedraagt [Y] cm²
- 100% komt overeen met [MTR] x [Y] = [Z] mg.
- Dit wordt opgelost in 40 ml. De concentratie voor het 100% proefmengsel bedraagt dan [Z]/40 =mg/ml

Proefmengsel voor bepaling van de recovery

Maak oplossingen van de hoeveelheid werkzame stof die overeenkomt met 100% van het minimaal toelaatbaar residu (MTR) van de schoonmaakvalidatie in 1,0 ml Milli-Q. Houd hiermee zo nodig rekening met het oppervlakte van het apparaat dat bemonsterd wordt:

- Het MTR bedraagt [MTR] mg/cm² / %
- Het bemonsterde oppervlakte bedraagt [Y] cm²
- 100% komt overeen met [MTR] x [Y] = [Z] mg.
- Dit wordt opgelost in 1,0 ml. De concentratie voor het 100% proefmengsel bedraagt dan [Z]/1,0 =mg/ml

-
- Het MTR bedraagt 0,109 mg/cm²
 - Het bemonsterde oppervlakte bedraagt 100 cm² (plaatje van 12x12cm waarvan 10x10cm bevuild wordt)
 - 100% komt overeen met 0,109 [MTR] x 100 [Y] = [Z]
10,9 mg.

Voor de bepaling van de juistheid geldt dan:

- Dit wordt opgelost in 40 ml. De concentratie voor het 100% proefmengsel bedraagt dan 0,109 [Z]/ 40 =
0,2725mg/ml

Voor bepaling van de recovery

- Dit wordt opgelost in 1,0 ml. De concentratie voor het 100% proefmengsel bedraagt dan 10,9[Z]/1,0 =
10,9 mg/ml

Met behulp van de volgende formule kan de theoretische TOC-uitslag worden berekend:

Theoretische TOC-uitslag (= aantal μg koolstof / L)

$$= \frac{\text{inweeg (mg)} \times \text{aantal C-atomen per molecuul werkzame stof} \times 12,01 \times 1000 (\mu\text{g/mg})}{\text{Molecuulgewicht werkzame stof} \times \text{volume (L)} \times \text{verdunningsfactor}}$$

Waarbij aantal C-atomen = 19

Molecuulgewicht warfarine natrium = 330,3 g/mol

Volume = 0,250 L

Verdunningsfactor = 1

Benodigde conc voor bepaling juistheid: 0,2725mg/ml

Berekening:

Theoretische TOC-uitslag (= aantal μg koolstof / L)

100%:

$$= \frac{68,125 \times 19 \times 12,01 \times 1000 \text{ } (\mu\text{g}/\text{mg})}{330,3 \times 0,250 \times 1}$$

$$= 188258 \text{ } \mu\text{gC}/\text{L}$$

$$50\% = 94129;$$

$$150\% = 282387$$

Standaardlijn kaliumwaterstoftalaat: 300000 $\mu\text{gC}/\text{L}$

Punten: 75000 – 150000 – 225000 – 300000 $\mu\text{gC}/\text{L}$

$$R = 0,9999$$

Berekening vervolg:

Theoretische TOC-uitslag (= aantal μg koolstof / L)

Recovery:

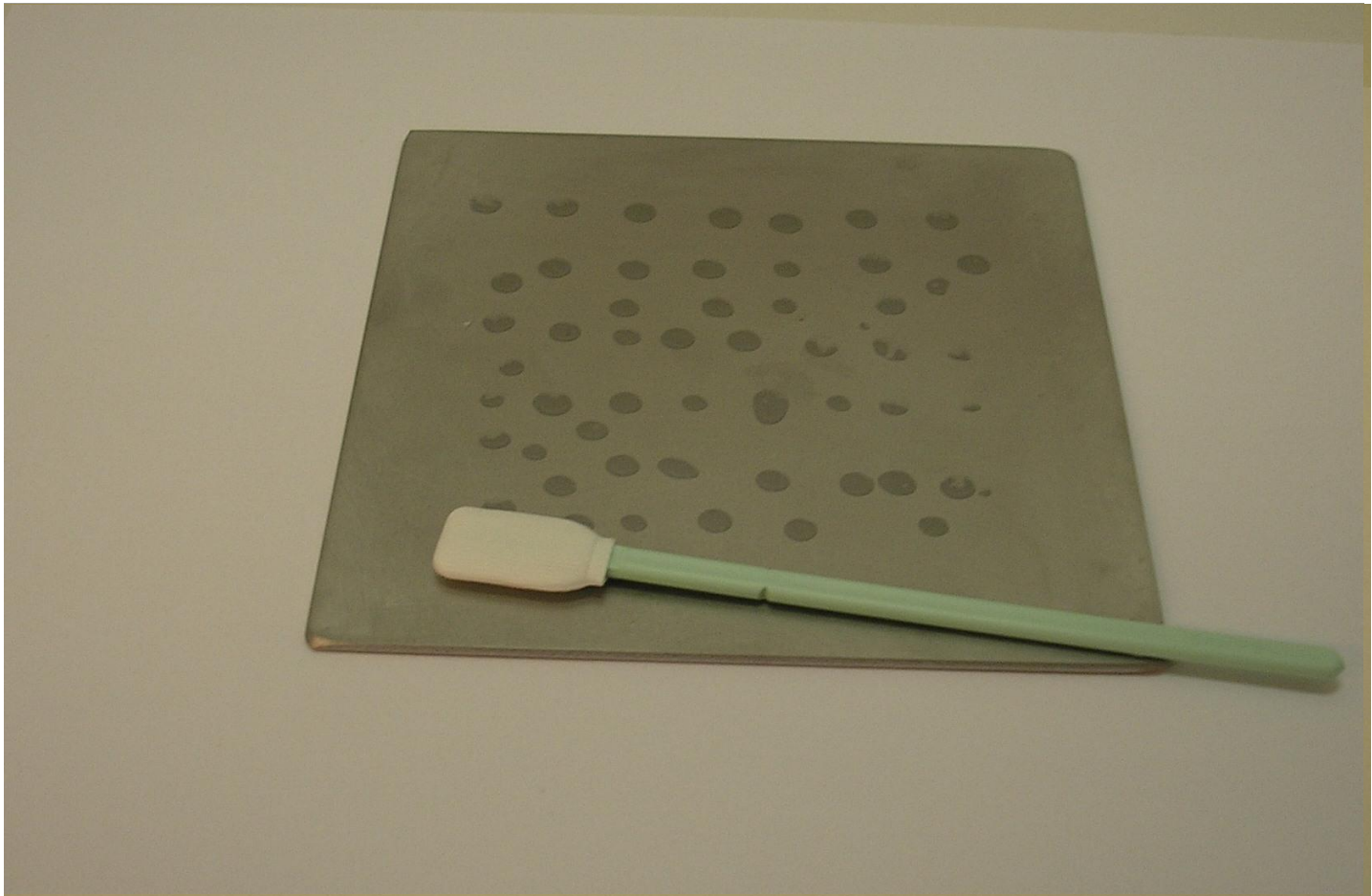
$$= \frac{1090 \times 19 \times 12,01 \times 1000 (\mu\text{g}/\text{mg})}{330,3 \times 0,100 \times 40}$$

$$= 188258 \mu\text{gC}/\text{L}$$

Afgewogen 1090mg in 100ml

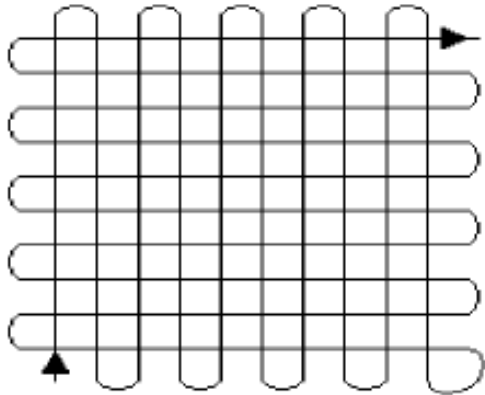
Uiteindelijk komt 1ml in 40ml Milli-Q water

Het opbrengen van de recovery



Het swabben:

- Het swabben van een plaat en het apparaat:



Waar op te letten?

- Werk met poedervrije handschoenen.
- Hoe ga je te werk binnen bereidingen?
 - Omkleden.
 - Hoe ziet het apparaat eruit dat geswabt moet worden?
 - Is het makkelijk te swabben?

vuil



schoon



