



Reinigingsvalidatie

L.A.A. van Gendt - de Jong en R.M. Posthuma
Ziekenhuisapotheek Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn/Zutphen

Op de productieafdeling in vele ziekenhuizen wordt een diversiteit aan geneesmiddelen geproduceerd. Bij de bereiding van genees-middelen is de reiniging van appara-tuur derhalve van groot belang om kruisbesmetting tussen product A en product B te voorkomen. Reiniging kan worden gedefinieerd als het verwijderen van residuen en veront-reinigingen, waaronder wordt verstaan het geheel aan actieve farmaceutische component(en), reinigingsmiddel(en), ontledingsproduct(en), hulpstof(fen), conserveermiddel(en) en micro-organismen. Maar hoe controleer je dat de reiniging van de apparatuur succesvol en reproduceerbaar is geweest?

Dit artikel beschrijft stapsgewijs de procedure om aan te tonen dat de reiniging voldoet. De nadruk zal hierbij liggen op de monster-name methode, de keuze van de analyse-methode en het bepalen van de recovery.

Stap 1: “worst-case” selectie

Om een prioritering te maken in al de aanwezige apparatuur binnen de productieafdeling zou een eerste stap een risico-inventarisatie moeten zijn. Je kunt hierbij denken aan priori-tering van de te valideren apparatuur op basis van onder meer steriliteit, de moeilijkheidsgraad van reiniging en de manier van reinigen. Hierna kun je de werklust verlagen

Stap 2: bereken van de acceptatie criteria

Na het bepalen van de “worst-case” volgt de volgende stap, waarin de limieten (MACO = maximale carry-over) worden berekend op basis van de dosering, toxiciteit en een alge-mene 10 ppm limiet (zie Tabel 1 voor de gebruikte formules). Hierbij geldt dat voor de strengste limiet gekozen wordt, waarop de reinigingsprocedure wordt vrijgegeven. Omdat de berekening van een MACO kan resulteren in een mogelijk zichtbaar residu, hebben wij besloten om tevens de kwan-tificeringslimiet van de analyse methode te gebruiken. Hierbij wordt de MACO gesteld als ACTION-level en de kwantificeringslimiet als ALERT-level. Dit vereist dus validatie van de analysemethode in een concentratiebereik rondom de kwantificeringslimiet. Naast evaluatie op basis van de actieve component, moet de reiniging afhankelijk van de toepassing van de apparatuur tevens beoordeeld worden op fysische en microbiologische (kiemgetal en endotoxinen) gronden.

Stap 3: monstername methode

Voor de monstername zijn twee methodes beschikbaar (zie ook Tabel 2). Dit is de directe monstername van het opper-vlak, oftewel de swabmethode en de indirecte monstername, de spoelmethode. Bij de keuze van de methode zijn er enkele aspecten waarmee rekening gehouden moet worden. Dit zijn:

Tabel 1 overzicht van formules voor het berekenen van de MACO-limiet

Therapeutische dagdosering limiet	Toxicologische data limiet	Algemene 10 ppm limiet
$MACO(mg) = \frac{TDD_{vorige}(mg) \times MBG(mg)}{VF \times TDD_{volgende}(mg)}$	$NOEL(g) = \frac{LD_{50}(g / kg) \times 70(kg)}{2000}$ $MACO = \frac{NOEL(mg) \times MBG(mg)}{VF \times TDD_{volgende}(mg)}$	$MACO_{ppm}(mg) = MAXCONC(mg / mg) \times MBG(mg)$

MACO = maximale toegestane carry-over; TDD = therapeutische dagelijkse dosering; TDDvorige = TDD van het te onderzoeken product; TDDvolgende = TDD volgende product; MBG = minimale batch grootte voor het volgende product; VF = veiligheidsfactor (meestal 1000 voor parenterale bereidingen, 100 voor orale bereidingen); NOEL = No Observable Effect Level; LD50 = median lethal dose for 50% of subjects; MAXCONC = algemene limiet voor de maximale toegestane concentratie

door te kiezen voor een “worst-case” product. Het is dus niet noodzakelijk om elk product apart op reiniging te valideren, tenzij de reiniging van de apparatuur voor dat product wezenlijk anders verloopt. In dat geval zal er een aparte reinigingsvalidatie moeten volgen. Deze “worst-case” kan geselecteerd worden op basis van een aantal criteria waaronder de reinigingsmoeilijkheid, de toxiciteit en de therapeutische dosering.

- 1. de bereidingsapparatuur:
 - a. is het een open of een gesloten systeem?
 - b. zijn de kritische punten toegankelijk?
- 2. de oplosbaarheid van de te bepalen component
- 3. de beschikbaarheid van geschikte analytische methoden

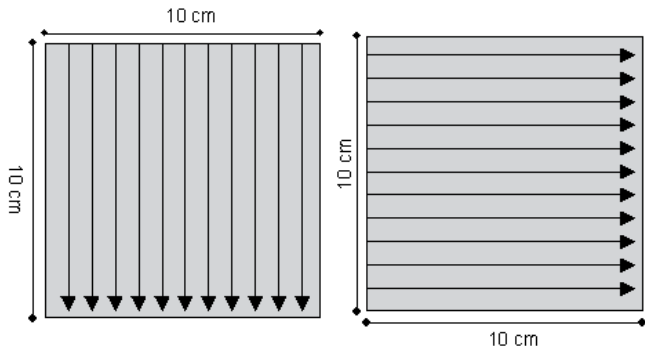
Bij voorkeur worden de swab- en de spoeltest gecombineerd, voornamelijk wanneer bepaalde gedeeltes van de apparatuur niet bereikbaar zijn voor directe monsternamname. Bereidingsvaten, bijvoorbeeld, zullen componenten bevatten die goed water oplosbaar zijn. Het is hier dan voldoende om het spoelwater te controleren om de actieve component. Bij onder andere zalven is de actieve component moeilijker te verwijderen en zullen swabmonsters genomen moeten worden. Indien het apparaat zichtbaar verontreinigd is na schoonmaken, is het niet noodzakelijk om het apparaat te bemonsteren middels swab- of spoeltesten.

Bij een swabtest wordt een gedefinieerd oppervlakte (bv. 100 cm²) gereinigd met een geschikt monsternamname materiaal op een voorgeschreven manier (bv. eerst verticaal en dan horizontaal, zie Figuur 1). Voor het uitvoeren van een swabtest worden voornamelijk polyester swabs (Alpha TexWipe 714A) gebruikt. De keuze voor dit materiaal geschiedt op basis van de goede sortitie, bijna tot geen vorming van deeltjes en fiber tijdens het schoonmaken, inertie van het materiaal en compatibiliteit met vele reinigings- en monsternamname oplosmiddelen. Het monsternamname materiaal moet voor reiniging natgemaakt worden met een geschikt oplosmiddel, zoals water of alcohol. De swabtest wordt uitgevoerd op zowel de kritische als de minder kritische punten van de bereidingsapparatuur.

Bij het uitvoeren van een spoeltest moet op de volgende punten gelet worden:

- 1. is de te detecteren stof voldoende oplosbaarheid in het oplosmiddel?

- 2. zijn er geen opgedroogde residuen?
- 3. is er kennis over de analytische detectie limiet?
Het spoelvolumme tijdens monsternamname en monstervoorbewerking moet zodanig gekozen worden dat de residu concentratie zich bevindt boven de analytische detectie limiet



Figuur 1 voorbeeld veegtest procedure: van boven naar beneden, vervolgens van links naar rechts

De spoelmethode kan op 2 manieren uitgevoerd worden. Het is mogelijk om de eindspoeling te meten of een extra spoelgang te testen. Een nadeel van de eerste manier is dat de bepaling een uitslag geeft over de hoeveelheid residu in de eindspoeling, maar geen indicatie geeft over hoeveel residu dat er achter gebleven is en overgedragen wordt naar een volgende bereiding. Bovendien kunnen grote spoelvolumes leiden tot een residu concentratie onder de detectie limiet en is het oplosmiddel waarmee gereinigd wordt niet aan te passen aan de te onderzoeken component.

Tabel 2 overzicht van de voor- en nadelen van de verschillende monsternamname methoden

	Monsternamname methode	
	Swabtest	Spoeltest
VOORDELEN	• directe monsternamname op kritische punten • mechanische verwijdering van residuen (zelfs ingedroogde en moeilijk oplosbare residuen) • toepasbaar op veel verschillende oppervlakten • toepasbaar voor actieve, microbiologische en reinigingsmiddel residuen	• monsternamname op moeilijk te bereiken punten en in gesloten systemen • monsternamname op grote oppervlakten • voor makkelijk oplosbare componenten
NADELEN	• monsternamname materiaal kan interfereren met de analyse (recovery en specificiteit) • reproduceerbaarheid verschilt per individu (vereist goede training)	• alleen te gebruiken voor verbindingen die makkelijk oplosbaar zijn in het oplosmiddel • residu concentratie in het monster is niet noodzakelijk gecorreleerd aan de hoeveelheid residu op het oppervlak • grote oppervlakten leiden tot hoge materiaal en afvalkosten

Stap 4: keuze van de analysemethode

De meest belangrijke parameter voor reinigingsvalidatie is de gevoeligheid van de analytische methode. De analyse-methode moet residuen kunnen detecteren onder de carry-over limiet. Ook is een belangrijk gegeven of de analyse-methode product-specifiek is. Over het algemeen kan worden gesteld dat de voorkeur uitgaat naar product-specifieke bepalingsmethoden, vooral wanneer het product toxisch is. De keuze voor een niet-specifieke methode heeft de voorkeur als er een complex mengsel is van residuen en is tevens handig als hulpmiddel bij monitoring. De keuze voor een niet-specifieke methode moet goed onderbouwd zijn. De onderstaande tabel (Tabel 3) geeft een overzicht van de analytische methoden die gebruikt kunnen worden bij schoonmaakvalidatie inclusief de voor- en nadelen. De analysemethode moet voor de reinigingsvalidatie gevalideerd zijn, waarbij de detectielimiet en kwantificeringslimiet van belang zijn. Indien tijdens de reiniging een detergent wordt gebruikt zal ook hiervan een gevalideerde analysemethode beschikbaar moeten zijn. Indien de analyse methode niet gevalideerd is voorafgaand aan de reinigingsvalidatie is er een risico dat de gehele reinigingsvalidatie opnieuw uitgevoerd moet worden.

Stap 5: bepalen van de recovery

Een goed doordachte recovery studie is van belang voor een goede reinigingsvalidatie. Hierbij is het noodzakelijk om coupures van een vergelijkbare samenstelling en afwerking te spiken met een bekende hoeveelheid van het te bepalen product. Vervolgens vindt er een monstername procedure plaats die vergelijkbaar is met die tijdens de reinigingsvalidatie van de apparatuur. Voor het bepalen van de recovery van de spoelprocedure is het van belang dat het oppervlak wordt gespoeld met een representatieve hoeveelheid water. Maar wat is nou een acceptabele recovery? Eigenlijk is daar geen eis aan gesteld, maar een onvoldoende recovery kan leiden tot het uiteindelijk niet meten van je component. Uiteindelijk zal de mate van reiniging gecorrigeerd moeten worden voor de gevonden recovery. De mate van recovery kan geoptimaliseerd worden door onder meer keuze van het monstername materiaal en oplosmiddel.

Tabel 3 overzicht van analytische methoden gebruikt bij schoonmaakvalidatie.

	Analytische Methode	Voordelen	Nadelen
niet specifiek	visuele inspectie	- snel en goedkoop - algemene screening	- niet kwantitatief - subjectief
	pH-meting	snel en goedkoop	- niet specifiek - alleen wateroplosbaar - weinig gevoelig
	geleidbaarheidsmeting	- snelle analyse - goedkoop	- niet specifiek - niet gevoelig
	TOC-analyse	- lage detectielimiet (ppb) - breed spectrum analyse - simpele monstervoorbewerking - kwantitatief - snelle methode	- niet specifiek - alleen water-oplosbare verbindingen
specifiek	HPLC (-UV of -MS)	- erg gevoelig - specifiek - kwantitatief	(lange) analysetijd - voor elk product één analyse
	TLC	- redelijk specifiek - redelijk gevoelig - redelijk goedkoop	- niet kwantitatief - complexe monstervoorbewerking
	UV-Vis	- redelijk specifiek - gevoelig - screeningsmethode	semi-kwantitatief
	immuno-assays (ELISA)	- specifiek voor biofarmaceutica - erg gevoelig	- duur - arbeidsintensief
	electroforese (PAGE)	specifiek voor biofarmaceutica	- matig gevoelig - duur - arbeidsintensief - langzaam

TOC = total organic carbon; HPLC = high performance liquid chromatography; MS = mass spectrometry; TLC = thin layer chromatography; UV-Vis = ultraviolet visible spectroscopy; ELISA = Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; PAGE = Poly-Acrylamide Gel Electroforese

Stap 6: valideren van de mate van reiniging

Wanneer de analysemethode gevalideerd is en de recovery bepaald kan de apparatuur op reiniging gecontroleerd worden. Indien alleen swab-monsters gemeten worden, kunnen deze als volgt bij elkaar opgeteld worden (zie Formule (1)):

Voor alleen spoelmonsters kun je de Formule (2) gebruiken. Indien beide monstername methode worden gebruikt kun je de verkregen MACOs bij elkaar optellen. Deze MACO mag niet groter zijn dan de gestelde ACTION-level zoals beschreven in stap 2.

$M = \frac{(F_{tot} \times \sum ((C_i - C_b) / F_i) / N}{WF}$	(1)
$M = V * (C - C_b)$	(2)

M = hoeveelheid residu in de gereinigde apparatuur, V = volume additionele spoelgang in l; C = concentratie actieve component in mg/l; Cb = blanco van het reinigungsoplosmiddel; Ftot = totale interne oppervlak van de appartuur in cm2; Fi = swab oppervlak in cm2; N = aantal swabs; i = swab monster; WF = recovery

Stap 7: change controle

Eenmaal gevalideerd zal de apparatuur onderhevig blijven aan change control. Evaluatie tot mogelijke hervalidatie van de reiniging van de apparatuur zal moeten plaatsvinden wanneer er wijzigingen zijn zoals aangegeven in Tabel 4.

Tabel 4 onderdelen van de reinigingsvalidatie die onderhevig zijn aan change control

Onderdeel	Wijziging
Product	• introductie van een nieuw product • verwijderen van een product • verandering in het product (formulering, sterkte, batchgrootte)
Apparatuur	• introductie van een nieuw apparaat • gebruik van een vergelijkbaar ander apparaat • verandering in de apparatuur (ontwerp, materiaal constructie, verandering in productcontact oppervlak)
Reinigingsprocedure	• toevoegen van een reinigungsstap • verwijderen van een reinigungsstap • verandering in reinigungsparameters (tijd, temperatuur, druk, volume, oplosmiddel • verandering van reinigungsmiddel
Reinigingsvalidatiemethode	• Tabel 5 onderdelen van de reinigingsvalidatie die onderhevig zijn aan change control • verandering in de analysemethode

Reference List

1 Validation and verification of Cleaning Processes. W.E. Hall in Pharmaceutical Process Validation ed. 2nd 2003, p.500-541

2 PIC/S september 2007 (PI 006-3). Recommendations on Validation Master Plan Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Proces Validation and Cleaning Validation.

3 Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredicts plants. APIC (Active Pharmaceutical Ingredients Committe)

4 Jenkins e.a. Cleaning Validation: An Overall Perspective. Pharmaceutical Technology 1994 18(4) 60-73 1994