

Walidacja czyszczenia w pigułce

Beata Żukowska, Józef Frączek



Obowiązujące wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania GMP (Good Manufacturing Practices) definiują czyszczenie jako proces krytyczny w zapewnieniu jakości produkcji. Dlatego też walidacja czyszczenia jest ważnym zagadnieniem w przemyśle farmaceutycznym.



Istnieje wiele dokumentów normatywnych opisujących niezbędne elementy kontroli dotyczące procedur czyszczenia. Niestety, wciąż brakuje jednego, dokładnie opisującego podejście do walidacji czyszczenia. Wynika to między innymi z dużej różnorodności procesów technologicznych, nie ma dwóch zakładów produkcyjnych wytwarzających dokładnie takie same produkty na takich samych urządzeniach. Dokumenty wydane przez FDA (*Food and Drug Administration*), PIC (*Pharmaceutical Inspection Convention*) oraz Przewodnik GMP wskazują tylko ogólne wymagania w zakresie walidacji czyszczenia. Natomiast szczegółowe decyzje związane z analizą ryzyka, wyborem produktu, określeniem kryteriów akceptacji należą już do zadań producenta.

Walidacja czyszczenia ma potwierdzić, że rutynowo stosowane procedury czyszczenia są bezpieczne, skuteczne i powtarzalne. Ma ona chronić przed przedostaniem się zanieczyszczeń do kolejnej szarży produktu. Takimi zanieczyszczeniami mogą być: składniki przetwarzanych produktów, pozostałości detergentów, środki do konserwacji urządzeń, oraz bakterie, grzyby i pleśnie. Niezwykle pracochłonnym i kosztownym byłoby prowadzenie walidacji czyszczenia pod kątem wszystkich tych materiałów. Dlatego bardzo ważny jest wybór odpowiedniej strategii tj. grupowania produktów czy grupowania urządzeń. Użycie techniki grupowania produktów powinno określać kryteria podziału produktów na

poszczególne grupy oraz metodę wyznaczania produktów modelowych. Podział musi opierać się na podstawowym kryterium, jakim jest podobieństwo produktów w obrębie grup. W praktyce w przypadku przemysłu farmaceutycznego, mogłoby to wyglądać następująco:

- leki o tych samych substancjach pomocniczych, ale różnych stężeniach substancji aktywnych,
- leki o zbliżonych dawkach terapeutycznych, różniące się rozpuszczalnością,
- farmaceutyki o tej samej postaci (np. półstałej – maści, kremy, żele; stałej – tabletki, kapsułki czy płynnej – zawiesiny, roztwory).

Po podziale produktów na grupy, należy wskazać produkty modelowe, które reprezentują daną grupę. Wybór produktu modelowego następuje wedle zasady „najgorszego przypadku”, czyli produktu najtrudniejszego do usunięcia. W pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania, zwilżalność itp. Kolejne kryteria wyboru to toksyczność substancji, obecność składników trudnych do usunięcia czy wielkość serii. Inną strategią jest technika grupowania urządzeń. Polega ona na tym, że mając kilka takich samych urządzeń produkcyjnych, nie musimy wykonywać walidacji mycia osobno dla każdego z nich. Oczywiście, pod warunkiem, że zawsze stosujemy taką



samą procedurę mycia. Niezwykle istotnym jest, aby strategia grupowania urządzeń nie była sprzeczna z zasadą grupowania produktów, na przykład jeśli mamy dwa zbiorniki o podobnych funkcjach i konstrukcji, ale są one wykorzystywane dla produktów o różnych właściwościach, należy przeprowadzić oddzielną walidację czyszczenia dla obydwu urządzeń.

Przed rozpoczęciem walidacji konieczne jest zweryfikowanie obecnie stosowanych procedur czyszczenia, jej kontroli oraz systemu dokumentacji. Kolejnym krokiem jest opracowanie Planów Walidacji Czyszczenia. Następnym ważnym etapem jest ustalenie kryteriów akceptacji dla pozostałości substancji aktywnych, substancji pomocniczych, detergentów i innych zanieczyszczeń. Limity zanieczyszczeń to poziomy zanieczyszczeń uważane za całkowicie bezpieczne dla produktów. Istnieje wiele możliwości wyliczania limitów pozostałości substancji czynnych. Pierwszym i podstawowym sposobem jest wizualna kontrola czystości, polegająca na tym, iż po wyczyszczeniu urządzenia nie powinny być widoczne na jego powierzchni żadne zanieczyszczenia. Jak wynika z przeprowadzonych badań, oko ludzkie jest w stanie dostrzec większość substancji na poziomie 1,0 – 4,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Wyjątek stanowią substancje o charakterze szklistym, woskowym lub olejowym. Istnieje możliwość przyjęcia kryterium oceny wizualnej jako jedynego kryterium akceptacji, tylko wtedy gdy limit pozostałości na

powierzchni jest znacznie niższy niż 1,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ oraz gdy wszystkie powierzchnie wewnętrzne urządzenia są widoczne. Jeśli wszystkie warunki zostaną spełnione należy przeprowadzić kwalifikację personelu. Płytki wykonane z materiału identycznego jak wewnętrzna powierzchnia urządzenia, pokrywamy określoną ilością substancji np. 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ i oznaczamy w sposób niesugerujący ilości substancji na powierzchni. Następnie, grupa składająca się z co najmniej trzech osób powinna ocenić płytki w warunkach odzwierciedlających warunki produkcyjne (należy uwzględnić odległość, z jakiej będzie oceniana powierzchnia urządzenia oraz warunki oświetlenia i kąt patrzenia). Poziom akceptacji dla czystości wizualnej danego urządzenia stanowi najwyższy poziom pozostałości na oznaczonej powierzchni ocenionej jako wizualnie czysta. W praktyce jednak, rzadko się zdarza, aby wizualna kontrola czystości była jedynym kryterium akceptacji, najczęściej jest ona stosowana jako pierwsza kontrola podczas walidacji.

Kolejnym sposobem określenia jest kryterium ustalone w oparciu o dawkę terapeutyczną. Metoda „dawki terapeutycznej” polega na określeniu ADI (*Acceptable Daily Intake*), czyli bezpiecznego poziomu dawki dziennej danego zanieczyszczenia, nie stanowiącego zagrożenia dla zdrowia przy ciągłym podawaniu. Według tej techniki, akceptowalny

poziom zanieczyszczenia leku poprzednio produkowanym lekiem musi jednocześnie spełniać trzy warunki:

- ADI nie może przekraczać 1/1000 minimalnej dawki terapeutycznej leku,
- poziom zanieczyszczeń w następnym leku nie może przekraczać 10 ppm,
- oraz urządzenia przed rozpoczęciem produkcji muszą być wizualnie czyste.

Inną metodą, określającą kryterium akceptacji jest „Kryterium 10 ppm”. Jest ono stosowane w sytuacji, gdy nie możemy wyznaczyć wartości minimalnej dawki terapeutycznej i maksymalnej dawki dziennej leku. Jest to prosty wyznacznik nie wymagający zbierania danych. Natomiast jego wadą jest niezależność od charakteru zanieczyszczeń. W podobnej sytuacji, gdy istnieją trudności z wyznaczeniem wartości minimalnej dawki terapeutycznej i maksymalnej dziennej dawki leku możemy wykorzystać metodę NOEL. Bazuje ona na wyznaczeniu dopuszczalnego limitu zanieczyszczeń na podstawie danych toksykologicznych. Jednak najbardziej wiarygodną metodą determinowania limitu pozostałości substancji czynnej jest opracowanie metody analitycznej. Coraz więcej firm farmaceutycznych wykorzystuje metody analityczne oznaczania substancji czynnych, ze względu na ich wiarygodność i powtarzalność. Bardzo często oprócz pozostałości substancji z wcześniejszych szarży oznacza się pozostałości detergentów użytych do mycia. Dzięki temu potwierdza się, że urządzenie zostało dokładnie wypłukane a pozostałości środków powierzchniowo czynnych nie przedostaną się do produktu. Niestety niewielu producentów środków myjących dostarcza razem z detergentami metodę ich oznaczania, a jeśli już są to często drogie i czasochłonne metody chromatograficzne. Dlatego warto dobrać środek myjący tak aby producent proponował szybką i czułą metodę analityczną, koniecznie z przeprowadzoną walidacją metody oznaczania tak aby personel łatwo i szybko mógł odtworzyć ją w warunkach laboratoryjnych.

Po ustaleniu kryteriów, następnym etapem działań walidacyjnych jest wybór metody pobierania próbek. Istnieje kilka technik oceny skuteczności mycia. Każda z nich ma jednak wady i zalety, które trzeba mieć na uwadze. Najczęściej stosowanymi sposobami próbkowania jest metoda wymazowa i metoda przepłukiwania rozpuszczalnikiem. Technika wymazowa polega na przecieraniu wacikiem z odpowiednio dobranym do zanieczyszczenia rozpuszczalnikiem ściśle określonych fragmentów powierzchni urządzeń np. 25 cm². Następnie przeprowadza się ilościowe oznaczenie obecnych substancji. Wadą jest trudność standaryzacji tej metody, ponieważ w zależności od miejsca poboru i osoby pobierającej próbki mogą istnieć duże różnice między wynikami. Dodatkowo nie umożliwia ona oceny czystości całego urządzenia. Drugą równie często stosowaną techniką jest metoda przepłukiwania rozpuszczalnikiem, najczęściej wodą. Bazuje ona na pobieraniu próbki wody z ostatniego płukania powierzchni

urządzenia lub pobierania próbek z płukania powierzchni urządzeń po czyszczeniu właściwym dla oznaczanego zanieczyszczenia. Jej wadami są: ograniczona możliwość wyboru rozpuszczalnika oraz nieodpowiednia dla tej metody konstrukcja wielu urządzeń. Zakłada ona również, że pozostałości zanieczyszczeń muszą być równomiernie rozłożone.

Poza zanieczyszczeniami chemicznymi, w walidacji czyszczenia oznaczane są także zanieczyszczenia mikrobiologiczne.

Podczas walidacji należy sprawdzić, czy proces czyszczenia i przechowywania urządzenia po czyszczeniu nie sprzyja namnażaniu się mikroorganizmów. Bardzo istotne jest określenie warunków przechowywania wyczyszczonego urządzenia pomiędzy szarżami. Najważniejsze jest jednak, aby przechowywane urządzenie było suche, pojawienie się bowiem stojącej wody dyskwalifikuje urządzenie do użycia. Przyjmuje się różne limity czystości mikrobiologicznej powierzchni urządzeń, w zależności od postaci leku i miejsca jego stosowania.

Dodatkowo oprócz limitu ilościowego, często zakłada się wykluczenie bakterii z rodzaju *Enterobacteriaceae* lub też bakterii *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas* sp.

Po przeprowadzeniu wszystkich powyższych działań opracowuje się Protokół Walidacji Czyszczenia. Po czym przeprowadza się czyszczenie zazwyczaj po 3 procesach produkcji dla każdego z wybranych produktów modelowych, a następnie porównuje się wyniki badań walidacyjnych z ustalonymi kryteriami akceptacji. Jeśli wyniki zgadzają się z wymaganiami zawartymi w Protokole walidacyjnym, uzupełniamy dokumentację i przygotowujemy Raport końcowy. Po

zakończeniu prac walidacyjnych konieczne jest okresowe sprawdzenie zgodności zabiegów czyszczenia z instrukcjami czyszczenia oraz monitoring poziomu zanieczyszczeń chemicznych i mikrobiologicznych. Nie zapominajmy też, iż raz w roku należy przeprowadzić przegląd dokumentacji walidacyjnej, instrukcji i procedur. Na podstawie porównania założeń walidacyjnych ze stanem na dzień wykonania przeglądu, przeprowadzana zostaje analiza krytyczności. Przykładowo, dla każdego urządzenia produkcyjnego mogą być pobierane próby co 3 miesiące. Jeśli efekt czyszczenia w dłuższym okresie czasu jest zgodny z założeniami, wówczas można zmniejszyć częstotliwość badań np. raz na 6 miesięcy. Jeśli wyniki przekraczają dopuszczalne limity, należy podjąć działania korygujące. Co więcej, w przypadku zmiany instrukcji czyszczenia, związanych z procedurą mycia np. zmianą środka myjącego, jego stężenia, temperatury i objętości roztworu środka myjącego, konieczne jest przeprowadzenie analizy ryzyka mającej na celu określenie potrzeby i zakresu rewalidacji. W przypadku wprowadzenia zmian w obrębie grupy produktów lub urządzeń np. dodanie do grupy nowego produktu, niezbędna jest analiza krytyczności w celu ustalenia, czy konieczna jest zmiana produktu modelowego oraz zakres rewalidacji.

