

VALIDACE ČIŠTĚNÍ FARMACEUTICKÝCH VÝROBNÍCH ZAŘÍZENÍ

Petr Zámostný

VŠCHT Praha
Fakulta chemické technologie
Ústav organické technologie

*Centralizovaný rozvojový projekt MŠMT č. C29:
„Integrovaný systém vzdělávání v oblasti výskytu a eliminace reziduí léčiv v životním prostředí“*



HISTORIE VALIDACE ČIŠTĚNÍ

- ▶ r. 1988, FDA (U.S. Food and Drug Administration)
 - ▶ Cholestyramine Resin USP stažen z oběhu kvůli vysokému obsahu zemědělských pesticidů
 - ▶ Původ kontaminace: rozpouštědla pro výrobu byla skladována v kontejnerech použitých pro výrobu zemědělských pesticidů
 - ▶ Kontejnery nebyly dostatečně vyčištěny
- ▶ FDA upozorňuje chemické a farmaceutické firmy na budoucí požadavek ověřování (validace) čistícího procesu

ZÁKLADNÍ POJMY

▶ Validace

- ▶ dokumentované ověření, že proces nebo jeho část standardně dosahuje specifikované parametry

▶ Kvalifikace

- ▶ dokumentované ověření, že zařízení nebo jeho část standardně dosahuje specifikované parametry.

▶ Kontaminace

- ▶ biologické, chemické nebo fyzikální znečištění výchozí látky, obalového materiálu, meziprojektu, nerozplněného produktu nebo konečného produktu.

KONTAMINACE A JEJÍ PŮVOD

- ▶ **Kontaminace**
 - ▶ vyjadřuje množství nečistot v prostředí, zařízení nebo materiálu.
- ▶ **Křížová kontaminace**
 - ▶ znečištění výchozí látky nebo produktu jinou výchozí látkou, obalovým materiálem nebo produktem.
- ▶ **Křížovou kontaminaci způsobuje:**
 - ▶ Nedokonale čisté výrobní zařízení
 - ▶ Nedokoná čistota vzduchu ve výrobním prostoru
 - ▶ Nevhodné chování obsluhujícího personálu

ČISTÍCÍ A SANITAČNÍ PROCESY, VALIDACE

▶ ČISTOTA

▶ Čistota je definována jako úroveň kontaminace, která je nižší než určitá limitní koncentrace nečistot.

VALIDACE ČISTÍCÍCH POSTUPŮ

- ▶ Cíl = prokázat, že při důsledném používání čistících postupů se během výroby léčiv neprojeví problémy spojené s jejich kontaminací.
- ▶ Potvrzení účinnosti čistících postupů.
- ▶ Validovaný čistící postup

OPTICKÁ KONTROLA ČISTOTY



500 µg.dm⁻² caffeine

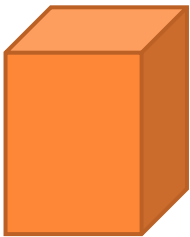


75 µg.dm⁻² caffeine

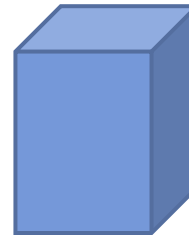
- ▶ lidské oko bezpečně rozezná kontaminaci nejméně kolem 400 µg/dm²
- ▶ je potřeba používat citlivější metody?

PŘÍKLAD

- ▶ Farmaceutická firma má ve svém sortimentu pevných lékových forem dva přípravky, které vyrábí na stejných zařízeních po sobě:
- ▶ Přípravek **L** (laxativum)
 - ▶ velmi nízká denní terapeutická dávka – od 0,1 mg
- ▶ Přípravek **P** (psychofarmakum)
 - ▶ vysoká denní terapeutická dávka – až 300 mg (tableta ~ 500 mg)



kontaminace $400 \mu\text{g}/\text{dm}^2$ L
vizuálně nezjistitelná ani na rovné ploše
 1m^3 kontejner
= až $6 \times 100 \times 400 / 1000 = 240 \text{ mg}$



100 kg šarže P = 200 000 tablet
 $240 \text{ mg L} / 200\ 000 = 0,0012 \text{ mg/ tbl}$
i v případě rovnoměrného rozředění
(a to jen na jednom aparátu !)

ČISTÍCÍ POSTUPY

- ▶ **Manuální**
 - ▶ tabletovací stroje, kapslovací stroje, blistrovací stroje
- ▶ **Poloautomatické**
 - ▶ některé homogenizační kotle ve výrobě PTLF
- ▶ **Automatické (CIP)**
 - ▶ fluidní sušárny a granulátory

- ▶ **SOP detailně popisující průběh čistícího procesu**
 - ▶ mají být jednoznačná a srozumitelná
 - ▶ mají definovat čistící prostředek, jeho množství a koncentraci, jednotlivé čistící kroky, jejich dobu trvání, kvalitu a teplotu oplachové vody, specifikovat čistící nářadí a případně stanovit čas, do kdy je třeba čištění provést po ukončení výroby

PROVEDENÍ ČISTÍCÍCH POSTUPŮ

- ▶ Operátoři
 - ▶ vyškolení z příslušného čistícího SOP
 - ▶ dobře trénovaní, rozdíly mezi jejich odvedenou prací musí být minimální
- ▶ Čistící postupy musí být
 - ▶ pod kontrolou
 - ▶ dokumentované, kdo a kdy je provedl a kontroloval

PRINCIP VALIDACE ČISTÍCÍHO POSTUPU

- ▶ Zařízení nebo předměty se myjí podle daného postupu , který je uveden v SOP.
- ▶ Po úspěšném dokončení mycího procesu je zvolenou metodou odebraný vzorek
- ▶ Vzorky se analyticky vyhodnotí a porovnají se se stanoveným kritériem přijatelnosti po korekci na zjištěný Recovery factor
- ▶ Jako sledovaná látka je zvolená účinná látka, detergent nebo látka pomocná, která je z hlediska čistitelnosti významná (těžko čistitelná, nebezpečí křížové kontaminace z důvodů chemických resp. fyzikálních vlastností – pH, barevnost).

POUŽÍVANÉ PŘÍSTUPY VALIDACE

- ▶ Procesní kvalifikace čistícího postupu je prováděná následujícími metodami
 - ▶ vizuální kontrola čistoty
 - ▶ analýza stěrů reziduí sledované látky
 - ▶ analýza poslední oplachové vody, resp. posledního oplachového media, měření vodivosti
 - ▶ mikrobiologické hodnocení stěrů z povrchu zařízení nebo poslední oplachové vody



PROCESNÍ KVALIFIKACE ČISTÍCÍHO POSTUPU

- ▶ PK je plánována pro
 - ▶ nově zaváděné účinné látky
 - ▶ nové zařízení
 - ▶ nové systémy CIP
 - ▶ nově používané detergenty
- ▶ Využití podobnosti
 - ▶ metoda „nejhoršího případu“ – volba přípravku, který zastupuje všechny na této výrobní lince zpracovávané přípravky
 - ▶ slučování přípravků do skupin
 - ▶ slučování podobných čistících postupů, resp. podobnosti výrobních zařízení.

HODNOCENÍ NEJHORŠÍHO PŘÍPADU

- ▶ Bodové hodnocení několika kritérií
 - ▶ obtížnost čištění (praktické zkušenosti)
 - ▶ rozpustnost v čistícím médiu
 - ▶ největší toxicita
 - ▶ nejmenší terapeutická dávka
 - ▶ nejmenší limit (z terapeutické dávky, toxik. dat,)

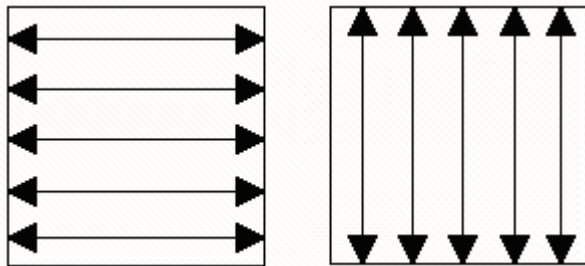
PROCESNÍ KVALIFIKACE ČISTÍCÍHO POSTUPU

- ▶ Výrobní zařízení – umyté podle postupu v SOP
- ▶ Vizuální kontrola
- ▶ Určení odběrových míst –definované standardně pro jednotlivé typy zařízení
- ▶ Odběru vzorku z vytipovaných kritických míst
- ▶ Stěr je odebrán např. Texwipe stěrovou tyčinkou nebo vatovým smotkem (upraveno extrakcí v methanolu)



ODBĚR STĚRŮ

- ▶ Plocha stěru - optimálně má rozměr 10x10 cm
- ▶ Např. tyčinky Texwipe s rozpouštědlem
- ▶ Extrakce
- ▶ Analýza validovanou metodou



postup stírání odběrového místa

KRITERIA PŘIJATELNOSTI PROCESNÍ KVALIFIKACE

- ▶ Hodnota maximálně přípustného znečištění
 - ▶ pro stěry limity
 - ▶ 1/1000 minimální terapeutické denní dávky (I1)
 - ▶ 10 ppm kontaminující API (I2)
 - ▶ Není patrné vizuální znečištění (I3)
 - ▶ pro oplachy limit I
- ▶ Výsledný limit (kritérium přijatelnosti) je ten nejnižší z variant

LIMIT Z MINIMÁLNÍ TERAPEUTICKÉ DENNÍ DÁVKY

- ▶ Vychází z požadavku , že v maximální terapeutické dávce přípravku B se nesmí objevit více než 1/1000 minimální terapeutické denní dávky účinné látky z přípravku A
- ▶ Lze jej použít pouze tehdy , je – li sledovanou (kontaminující) látkou účinná látka s definovanou terapeutickou denní dávkou

▶ Výpočet

- ▶ Bezpečnostní faktor $F = 1000$
- ▶ $S_S = 1 \text{ dm}^2$ (plocha stěru)
- ▶ A_{\min} (mg) = minimální terapeutická dávka látky A
- ▶ B_{\max} (g) = maximální dávka přípravku B
- ▶ NB_{\min} = minimální velikost zpracovávané šarže přípravku B (g)
- ▶ S_{AB} (dm²) = celková pracovní plocha výrobní linky

$$I_1 = \frac{A_{\min} \cdot NB_{\min} \cdot S_S}{F \cdot B_{\max} \cdot S_{AB}}$$

$$I_1 = \frac{A_{\min} \cdot NB_{\min}}{B_{\max} \cdot S_{AB}} \quad / \mu\text{g/ster} /$$

LIMIT Z RELATIVNÍHO OBSAHU

- ▶ Vychází z požadavku, že v přípravku B se může objevit 10 ppm účinné látky přípravku A
- ▶ Vzorec pro přípustné množství látky A nalezené ve stěru je potom
 - ▶ $NL = 10$ ppm (koncentrace sledované látky)

$$I_2 = \frac{NL \cdot NB_{\min} \cdot SS}{S_{AB}}$$

$$I_2 = \frac{10NB_{\min}}{S_{AB}} \quad /\mu\text{g/ster/}$$

LIMIT VIZUÁLNÍ DETEKCE

- ▶ Požadavek , aby na umytém povrchu zařízení nebylo vizuálně patrné znečištění
- ▶ Limity I1 a I2 bývají u řady přípravků splněny při takových úrovních znečištění povrchu , při kterých jsou rezidua po mytí ještě vizuálně patrná
 - ▶ z hlediska požadavků SVP nepřijatelné, aby zařízení s vizuálními nečistotami na vnitřním povrchu bylo označeno jako čisté
 - ▶ v takovém případě je nutno v mytí pokračovat dokud není dosaženo vizuální čistoty povrchu



LIMITY ZALOŽENÉ NA TOXIKOLOGICKÝCH DATECH

- ▶ Pro látky, u nichž nejsou k dispozici kvantitativní hladiny terapeutické dávky, je výpočet limitů založen na toxicitě materiálu
- ▶ Je možné použít i limit 10 ppm jako maximální přenos do šarží zpracovávaných po čištění.
- ▶ Výpočet z hodnot prahové toxicity NOEL (NOAEL)
 - ▶ dávka která nemá pozorovatelný účinek
 - ▶ $NOEL = LD_{50} \times 0,0005$
 - ▶ přijatelný denní příjem $ADI = NOEL \times AAW \times SF$
 - ▶ AAW průměrná hmotnost dospělého jedince
 - ▶ SF bezpečnostní faktor (pro orální produkty 0,01 – 0,001)
 - ▶ $I = ADI \times NB_{min} / B_{max}$.

JINÉ POUŽÍVANÉ LIMITY

- ▶ **Limity založené na limitech analytické detekce rezidua**
 - ▶ je vyžadováno pro speciální produkty, např. peniciliny, cytostatické látky, silně účinné hormony, apod.
 - ▶ pro některé vysoce účinné látky, zejména ve formě tekutých lékových forem, dosahuje limit získaný výpočtem velmi nízké hodnoty, takže analytická metoda je nedostatečně citlivá – je zvolen limit, který je shodný s mezí detekce analytické metody
- ▶ **Parametry související s nebezpečnými vlastnostmi látek**
 - ▶ např. podle OEL (PEL) – pracovní expoziční limit

DÁVKOVÁNÍ X TOXICITA

▶ LD50

- ▶ Hormony (tibolon = 2 mg/kg, norethisteron = 2800 mg/kg, ethynilestradiol = 5000 mg/kg)
- ▶ Analgetika (paracetamol = 1944 mg/kg, ibuprofen = 636 mg/kg)

▶ D

- ▶ Hormony (tibolon = 2,5 mg/tbl., norethisteron = 5 mg/tbl., ethynilestradiol = 0,02 mg/tbl.)
- ▶ Analgetika (paracetamol = 125 mg/tbl., ibuprofen = 200 mg/tbl.)

RECOVERY TESTY STĚROVÝCH METOD

- ▶ Pro každou sledovanou látku, u které se vzorky odebírají metodou stěrů, se provádějí Recovery testy
 - ▶ ověřit správný odběr vzorků
 - ▶ ověřit správně zvolené rozpouštědlo
 - ▶ vytvořit podklady pro validaci analytické metody
 - ▶ stanovit Recovery faktor
 - ▶ přepočet nalezené koncentrace sledované látky ve stěru
 - ▶ Analytické vyhodnocení vzorků
 - ▶ nejčastěji HPLC (metoda musí být validována)

VYHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ VALIDACE

- ▶ Porovnání zjištěné hodnoty kontaminace a kritéria přijatelnosti
- ▶ Validace je hodnocena jako vyhovující v případě, kdy je splněno kritérium přijatelnosti
 - ▶ naměřená hodnota je menší nebo rovna požadovanému limitu
 - ▶ v případě nevyhovujícího analytického hodnocení jednoho odebraného vzorku je opakován test daného kritického místa
- ▶ Validace je hodnocena jako vyhovující, pokud tři po sobě následující odběry vzorků splňují kritérium přijatelnosti
- ▶ Pokud během validace jsou dvě a více měření nevyhovujících, je třeba provést rozbor procesu, zjistit příčinu, případně navrhnout nový čistící cyklus.

PŘÍKLAD VALIDACE

- ▶ V přípravku obsahujícím účinnou látku Paracetamol je zjištěna kontaminace návykovou látkou Pseudoephedrin hydrochlorid v množství 0,1 mg/tbl.
- ▶ ÚKOL
 - ▶ Je kontaminace paracetamolových tablet v limitu ?
 - ▶ Může se kontaminace projevit u osob užívajících velké dávky analgetika ?

PŘÍKLAD VALIDACE - ŘEŠENÍ

- ▶ 1 tableta Paracetamolu obsahuje 500 mg účinné látky
- ▶ Maximální terapeutická dávka Paracetamolu : 4 g /den, tzn. 8 tablet
- ▶ V maximální dávce pacient spolýká 0,8 mg Pseudoephedrinu hydrochloridu
- ▶ Minimální terapeutická dávka Pseudoephedrinu HCl: 30 mg
- ▶ Použijeme limit I1
- ▶ 1/1000 Pseudoephedrinu HCl: 0,03 mg
- ▶ $0,8 > 0,03$: Kontaminace přesahuje limit

ANALÝZA POSLEDNÍHO OPLACHOVÉHO ROZTOKU

- ▶ Např. u míst nepřístupných pro stěry
- ▶ Kriterium přijatelnosti = kvalitativní parametry vody použité pro závěrečný oplach, tj. vody čištěné, resp. vody pro injekce (dle PhEur)
 - ▶ TOC (oxidovatelné látky), dusičnany, těžké kovy, měrná vodivost, mikrobiologická kontrola čistoty
 - ▶ Zbytkové množství čistícího prostředku, příp. dalších organických látek (např. pomocných látek)
 - ▶ Koncentrace sledované účinné látky

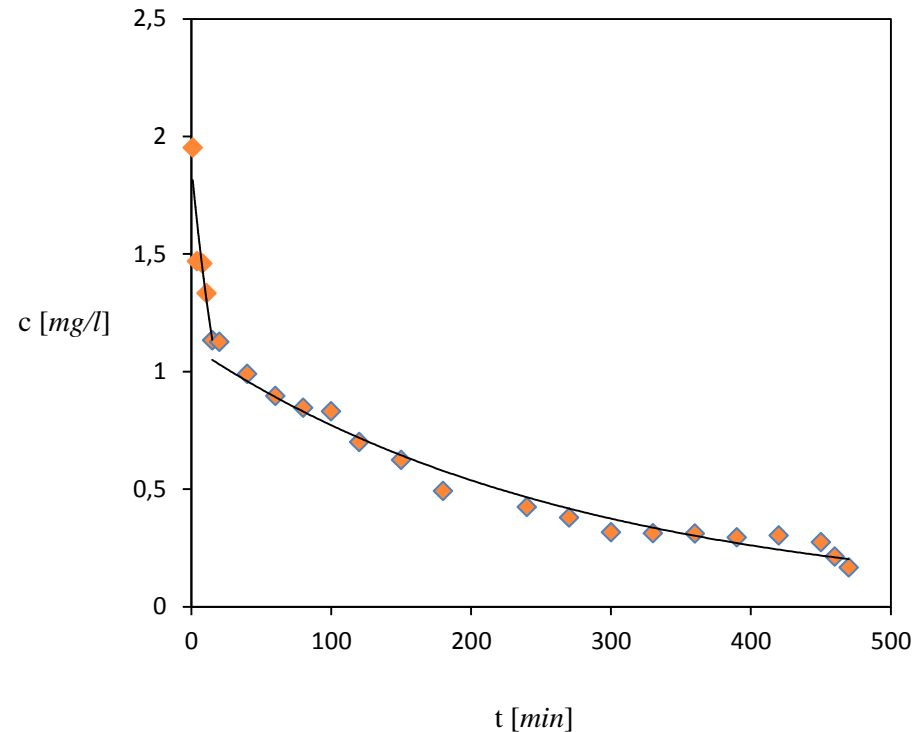


DETEKCE ČISTOTY – OPLACHOVÉ VODY

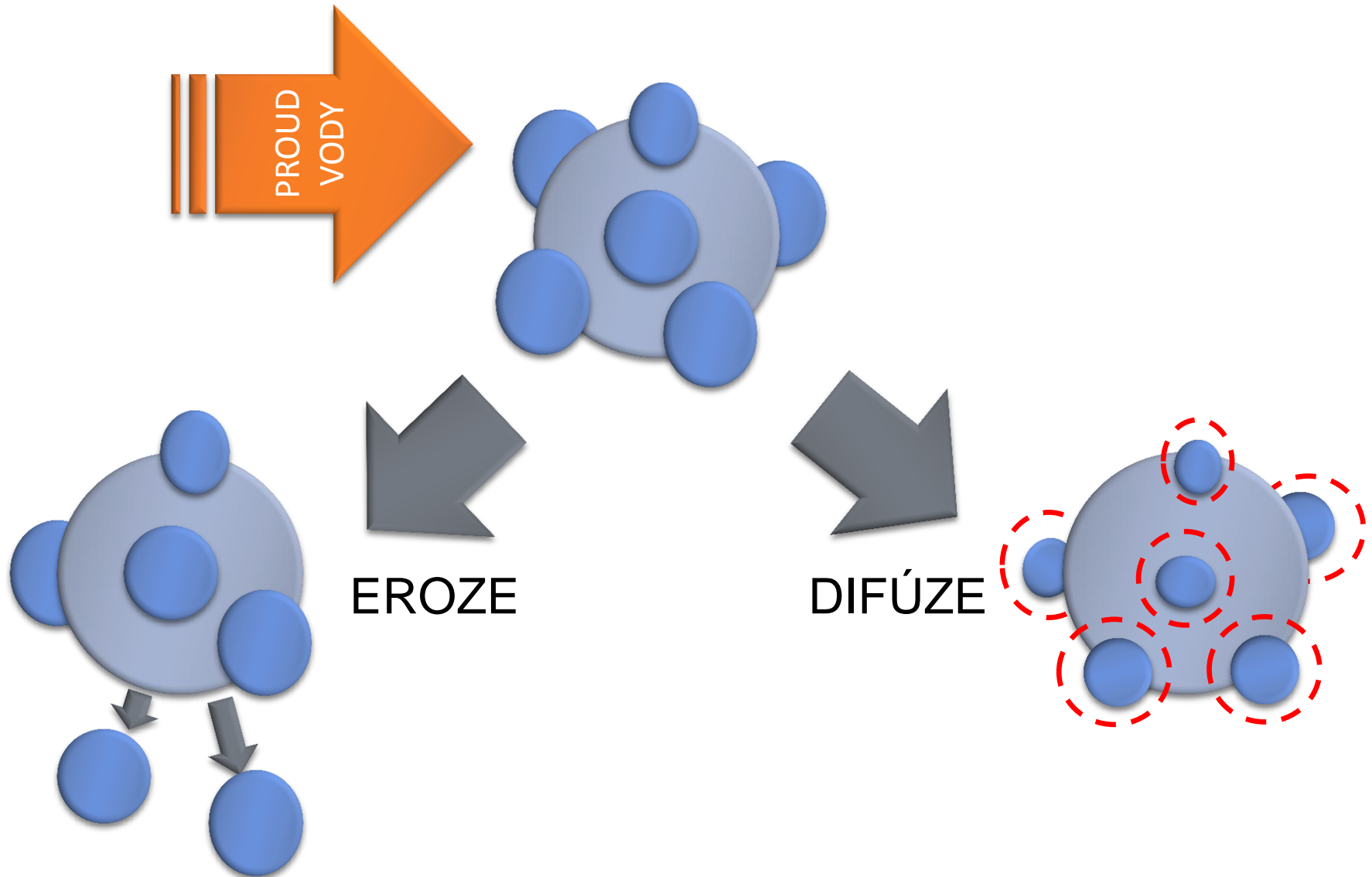


UVOLŇOVÁNÍ KONTAMINACE DO OPLACHU

- ▶ Oplachový roztok – nepřímé stanovení kontaminace
- ▶ Vztah mezi c_{roztoku} a c_{povrchu}
 - ▶ rozpouštění API
 - ▶ difuze
 - ▶ desorpce
- ▶ Obtížné provedení recovery testů

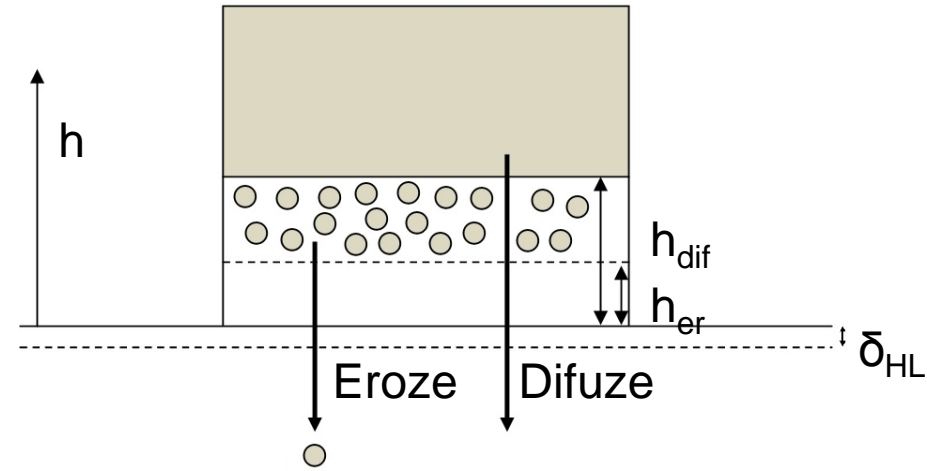


MECHANISMUS ČIŠTĚNÍ

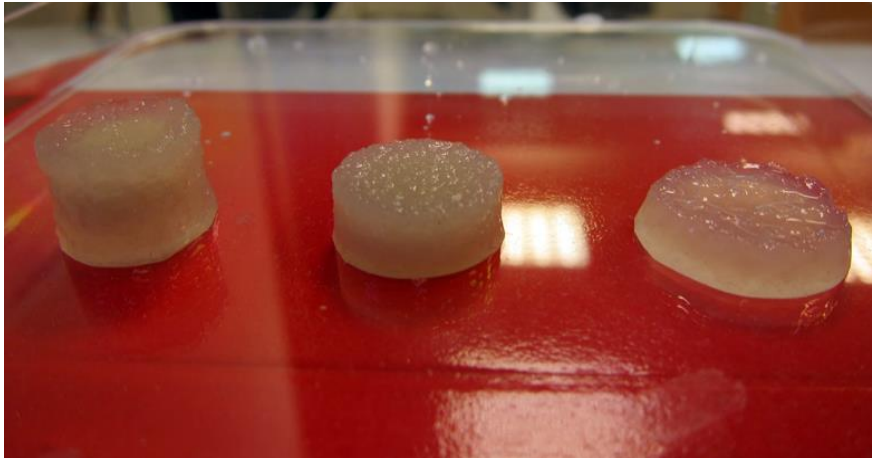


EROZNĚ-DIFUZNÍ MECHANISMUS UVOLŇOVÁNÍ

- ▶ Pokud matrice léčiva eroduje, je rychlost určujícím krokem rychlost rozpadu
- ▶ Pokud matrice neeroduje, je rychlost určujícím krokem rychlost rozpouštění a difuze = mnohem pomalejší

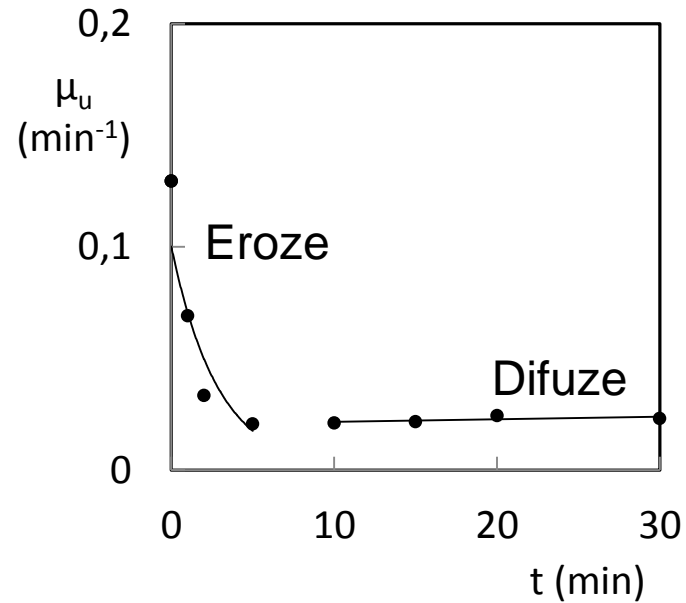


$$\frac{dc_{API}}{dt} = \frac{1}{\frac{\delta_{HL}}{D} + \frac{h_{dif} - h_{er}}{D_{ef}}} \frac{Aw}{V_r} (c_{APLS} - c_{API})$$



SPECIFICKÁ RYCHLOST ČIŠTĚNÍ

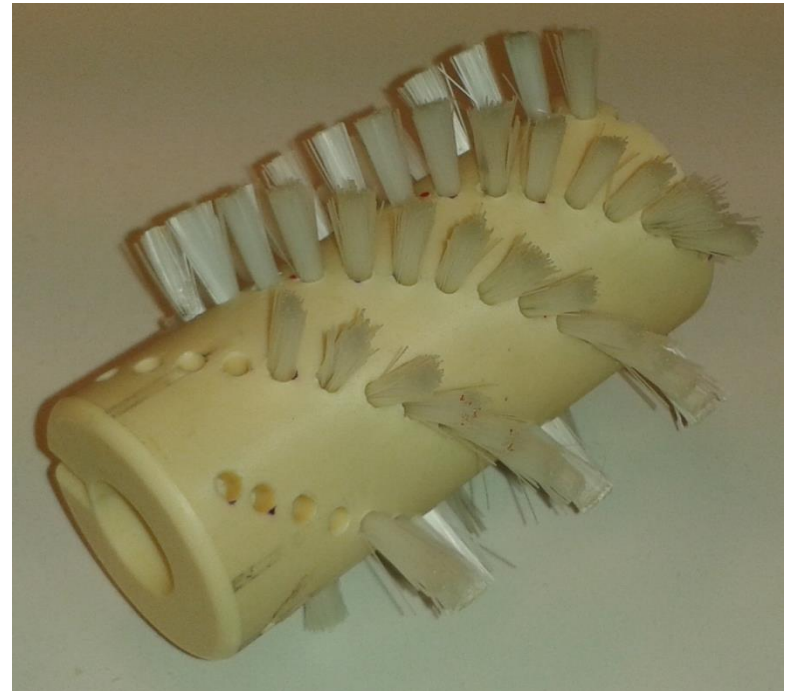
$$\frac{dm_{API}}{dt} \frac{1}{m_{API}} = \mu$$



GEOMETRICKY SLOŽITÉ SOUČÁSTI

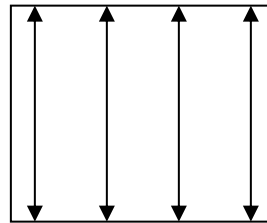
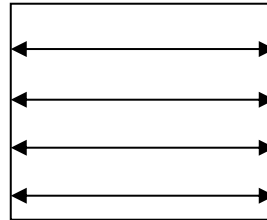
- ▶ Nečistitelné v tradičním pojetí validace
- ▶ Doba čištění až několik 10 hodin
- ▶ = Výhradní použití

- ▶ Možný přístup k prokázání validace na základě popisu kinetiky uvolňování



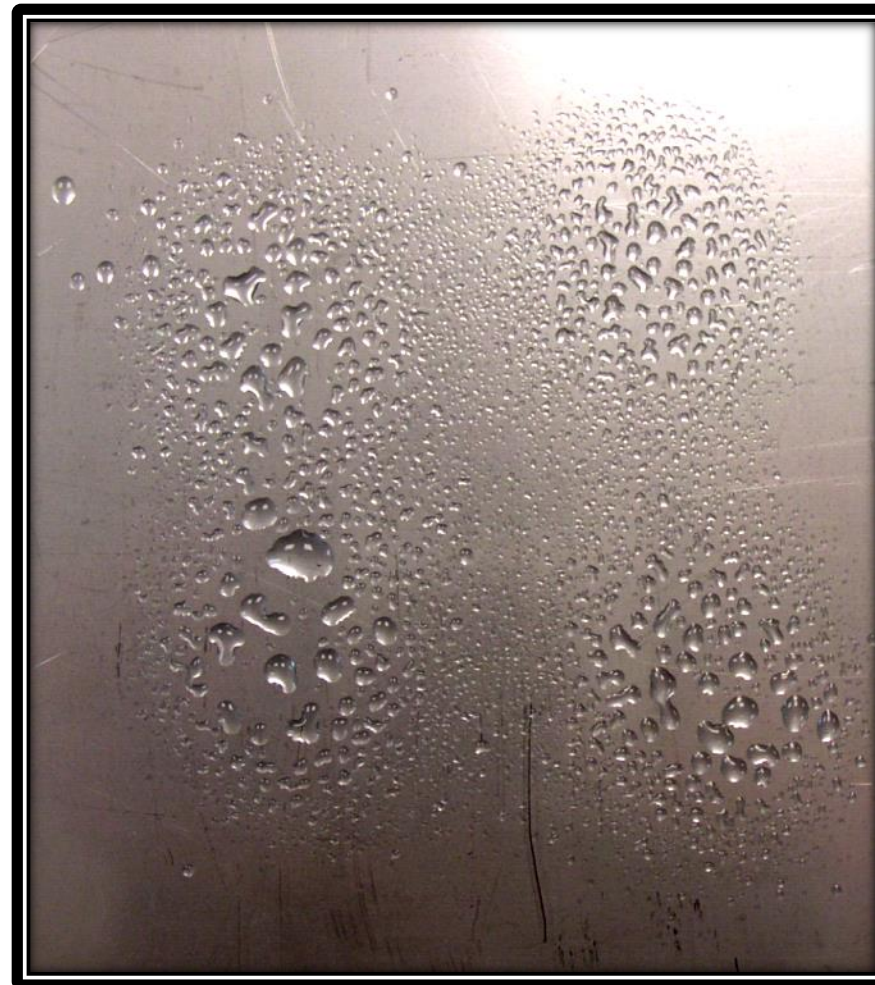
SPECIÁLNÍ PŘÍSTUPY: SUCHÉ STĚRY

- ▶ Černé PET utěrky
 - ▶ kompromis mezi rychlostí a selektivitou



SIMULATED „CONTAMINATION“

- ▶ stainless steel plate
- ▶ model area 1 dm²
- ▶ sprayed volume: 210 μl
- ▶ sample form
 - ▶ solution/suspension
 - ▶ in water



OPTICKÁ KONTROLA ČISTOTY



500 $\mu\text{g}.\text{dm}^{-2}$ caffeine

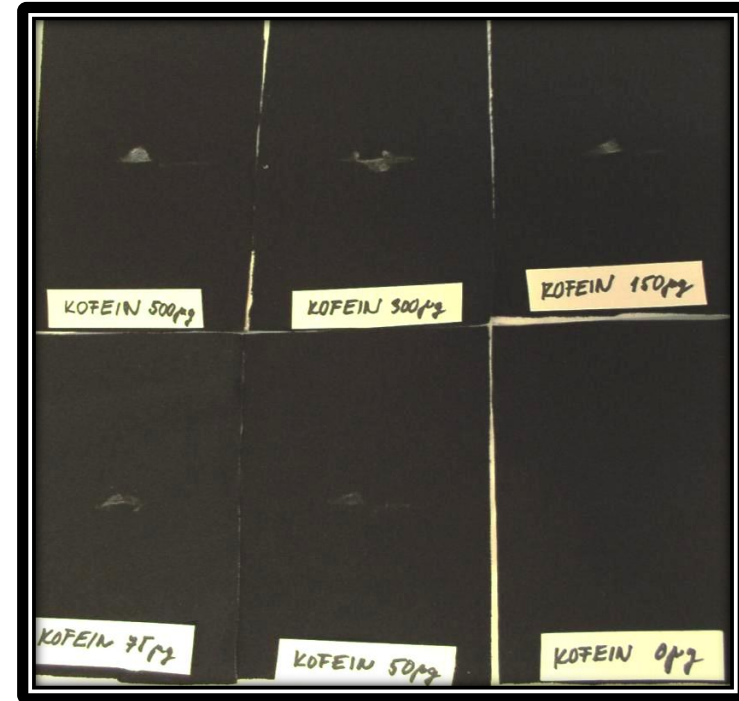
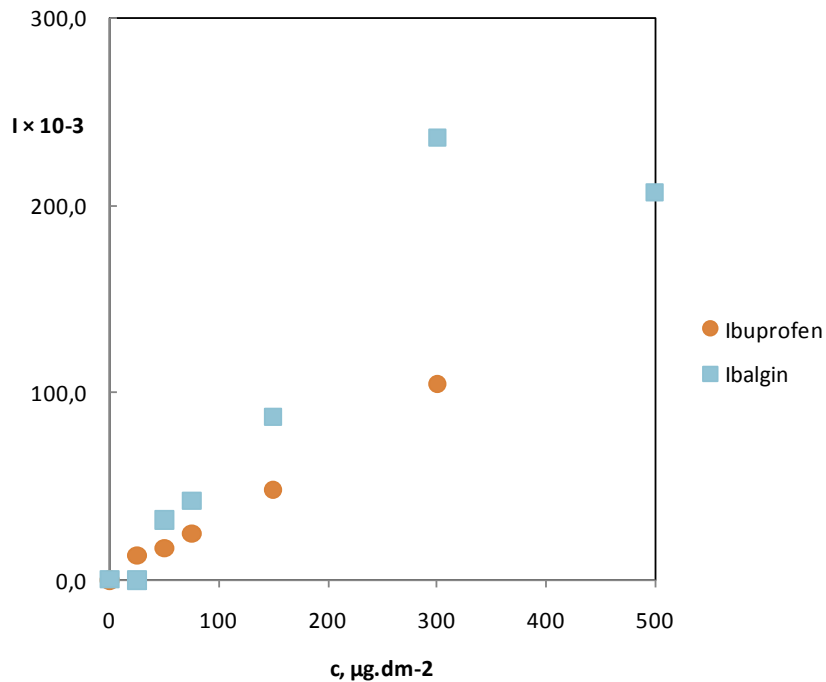


75 $\mu\text{g}.\text{dm}^{-2}$ caffeine

- ▶ lidské oko bezpečně rozezná kontaminaci nejméně kolem 400 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$

VYHODNOCENÍ SUCHÝCH STĚŘŮ

- ▶ Počítačová analýza obrazu
 - ▶ potlačení subjektivního vlivu pozorovatele
 - ▶ potlačení textury utěrky
 - ▶ kvantifikace „bílé látky“



PŘÍKLADY CITLIVOSTI

c, $\mu\text{g}\cdot\text{dm}^{-2}$	500	300	150	75	50	25	5	0
	$I \times 10^{-3}$							
Endiex	-	386,1	241,9	175,4	145,3	-	71,8	2,4
Valzap	-	224,1	108,7	71,2	22,9	-	5,9	2,4
Valsartan	-	320,4	147,1	128,9	87,1	-	56,9	0,0
Lozap H	-	216,2	122,2	102,8	92,6	-	40,3	3,9
Losartan	-	41,2	44,1	55,8	73,3	40,0	-	2,3
Ibuprofen	-	105,0	47,9	25,0	17,3	12,8	-	0,0
Paracetamol	-	36,5	36,4	20,6	15,1	1,9	-	0,0
Amlodipin	-	79,2	43,7	24,1	21,1	6,9	-	0,0
Rutin	-	250,3	208,8	191,9	130,1	53,9	-	0,4
Nifuroxazid	-	446,2	249,1	149,7	121,7	128,5	-	9,9
Ibalgin	207,3	236,7	87,1	42,2	32,0	0,0	-	0,2
Kofein	226,6	172,5	109,8	57,0	8,7	0,0	-	0,0

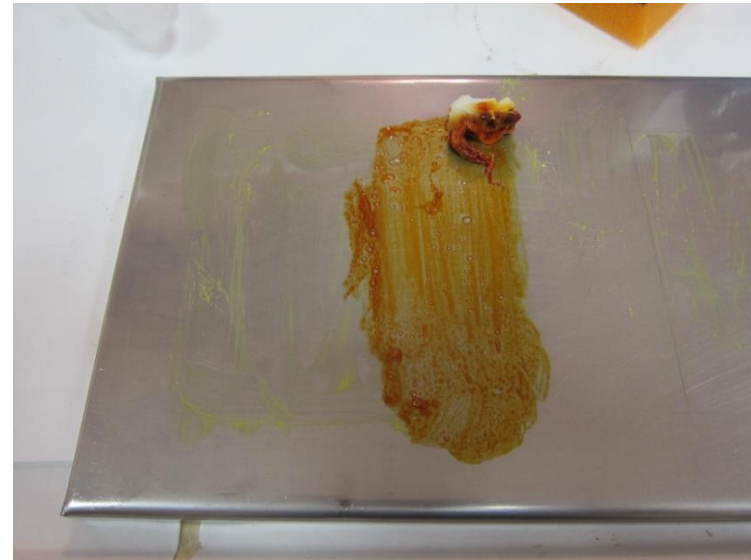
SPECIÁLNÍ PŘÍSTUPY: CHEMICKÉ ČIŠTĚNÍ

- ▶ Nifuroxazid = nesnadno čistitelná API
 - ▶ intenzivní žlutá barva
 - ▶ nerozpustná ve vodě
 - ▶ Kritérium I1 = $34,4 \mu\text{g}\cdot\text{dm}^{-2}$
 - ▶ ALE při znečištění I1 je zařízení viditelně znečištěné



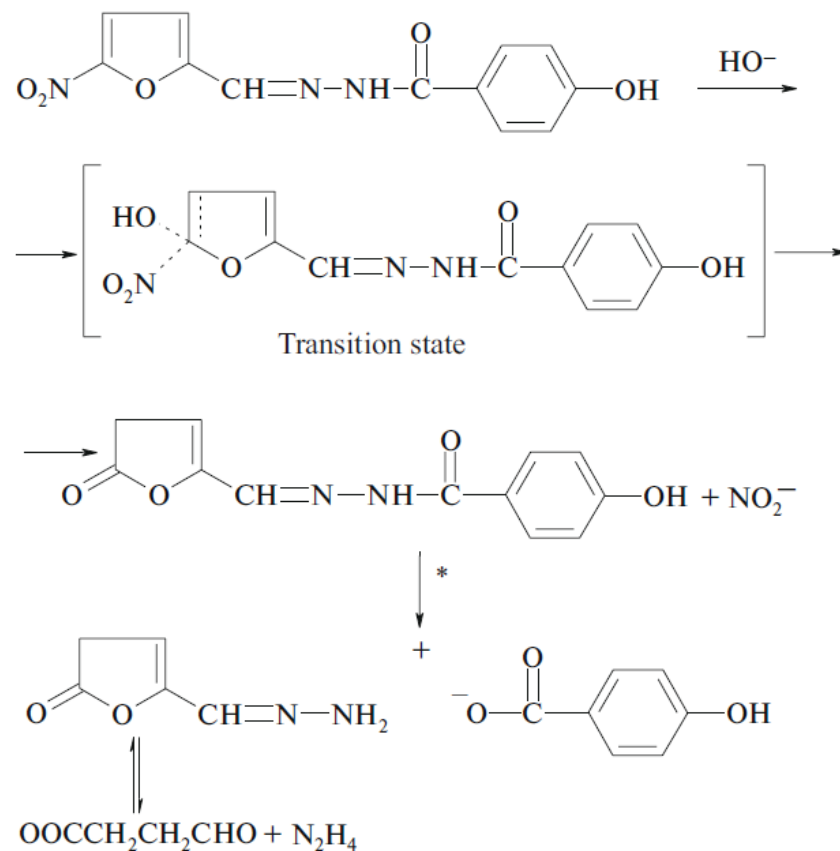
NIFUROXAZIDE CLEANING

- ▶ Deconex performs chemical decontamination Deconex
- ▶ Objectives
 - ▶ Chemical understanding
 - ▶ Alternative cleaning agents comparison
 - ▶ Agent residue analysis



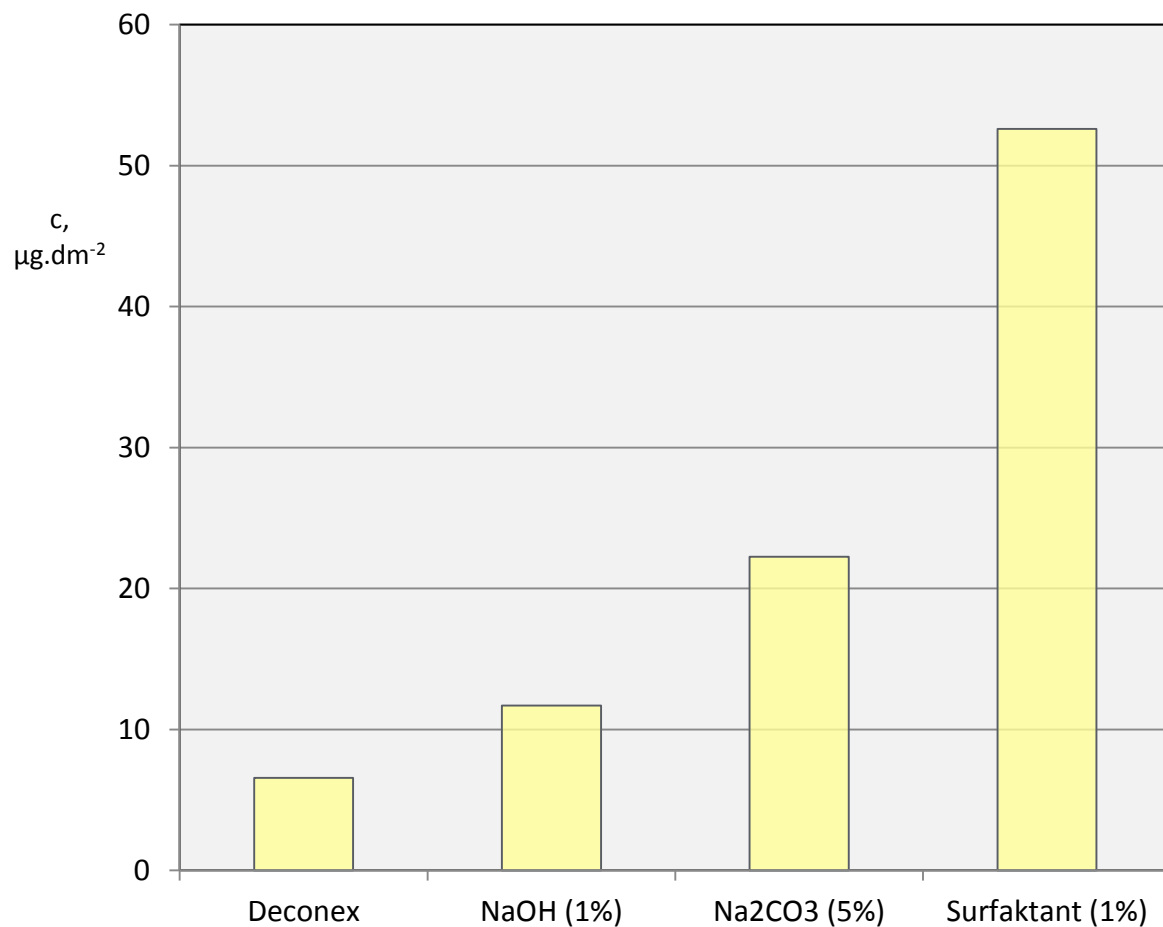
ŘEŠENÍ

- ▶ Bazická hydrolýza – barevná změna a zvýšení rozpustnosti (Trukhacheva L.A., Pharm. Chem. J. 39, 7 (2005))



* Probable pathway to further disintegration of the lactonohydrazone fragment.

POROVNÁNÍ ČISTÍCÍCH PROSTŘEDKŮ



SHRNUTÍ

- ▶ Mechanismus čisticích postupů je založen na erozně-difuzních pochodech
 - ▶ pro zlepšení postupů je možné využít chemicko-inženýrské metody nebo chemické přeměny
- ▶ Validace čistícího procesu
 - ▶ přímé metody stěrů, vizuální kontroly
 - ▶ nepřímé metody analýzy oplachových médií = nutnost znalosti procesu a existence kontroly
 - ▶ metody na bázi matematických modelů
- ▶ **Konečný cíl: Pacient nesmí být vystaven působení léčiva s účinnou koncentrací látky, která není zamýšlenou součástí formulace**

PODĚKOVÁNÍ

- ▶ Ing. Zdeněk Vltavský (Zentiva)
 - ▶ za dlouhodobou spolupráci v oblasti validací