



Rengøringsprocesser under kritiske forhold - aspekter ved rengøringsvalidering

Ved fornuftig procesoptimering er det muligt at reducere rengøringstiden med op til 50%. Samtidig opnås et væsentligt forbedret rengøringsresultat

Af Dr. Lorenz Egli, Borer Chemie AG og John Grøsfjeld, Groesfeld Diagnostics

Figur 1. Det roterende sprayhoved anvendes i højtryks CIP-systemer for at fordele rengøringsmidlet overalt på overfladen.

Første og et af de vigtigste skridt er en omhyggelig definition af rengøringsopgaven. Hvad er den kemisk-fysiske beskaffenhed af produktrester og rengøringsmidler? Afhængig af produktionsbetingelserne kan disse variere meget. Ved den endelige formulering i produktionen af medicinen er det typisk muligt at klassificere de aktive farmaceutiske ingredienser (API's), produceret enten ved kemisk syntese eller i en bioteknologisk proces

Allerede under udviklingen af produktet og efterfølgende opsætning af pilotforsøg kan der mht. rengøringsprocessen opnås vigtig information om produktet og formuleringer. Det personale, der arbejder med produktet i denne fase, er en anden værdifuld informationskilde. For at definere målet med rengøringsprocessen og acceptkriterier skal »worst case«-produkter og -stoffer identificeres. Ofte bruges der kriterier som terapeutisk potens, toksicitet og rengøringsegnethed.

Også produktionsudstyret skal gennemgås omhyggeligt for at få belyst, hvilke typer overflader og materialer der er i kontakt med produktet.

Af hensyn til rengøringsoperationerne er det hensigtsmæssigt med en tidlig segmentering af produktionsforløbet.

Teknisk udstyr

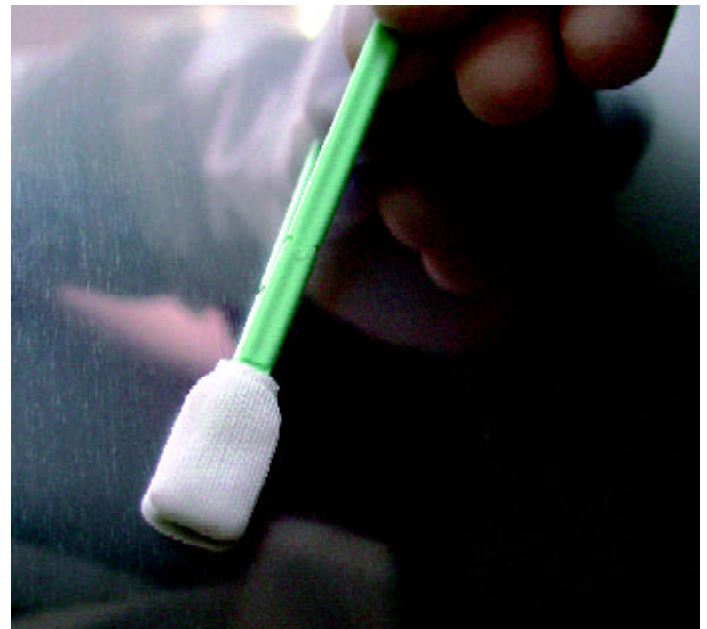
Hvordan skal rengøringen udføres, manuelt, automatisk eller begge dele? Manuel rengøring er stadig nødvendigt i mange situationer. Vask med »knofedt« anvendes, hvor produktionsudstyret er svært tilgængeligt eller til dele med kompliceret geometri.

På den anden side har vi de sofistikerede »Cleaning In Place« (CIP)-systemer (figur 1). CIP er en metode til at rengøre indvendige overflader af udstyrsdele eller hele processystemet (uden at adskille det). Løsdele fra systemet bør vaskes i en passende vaskemaskine.

Foruden sprayprocesser er opfyldning (flooding) af produktionsudstyr et alternativ. Rengøring af smådele og filtre er også muligt i ultralydsbad. Vandkvaliteten er også meget vigtig for en succesfuld rengøring.

Udvikling af en rengøringsproces

De nævnte forhold skal indgå i udviklingen af en ny optimal



Figur 2. Her ses en operatør, der tager en svaberprøve fra en overflade, der skal kontrolleres. Operationen udføres for at vise, at der ikke er uønskede rester på overflader i kontakt med produktet.

AAS · ICP/MS
UV-VIS · LC/MS
GC/MS · FT-IR/NIR

Ny LC-MS/MS?
- Så er det også os!

Thermo
FISHER SCIENTIFIC CORPORATION
48 16 62 00 · Gydevang 17-19 · 3450 Allerød

rengøringsproces. Som hovedregel bruges der originale kontaminerede dele til rengøringsforsøg. Det er også muligt at bruge prøvemateriale fra f.eks. rustfri stålkuoner, der er kontaminede med »worst case«-produktionsrester.

Under udviklingen af rengøringsproceduren udføres der forsøg, hvor parametre som detergenter, temperatur, tid og mekanisk påvirkning ændres systematisk, indtil det optimale forhold er fundet.

I første omgang bedømmes resultaterne af rengøringsforsøgene visuelt. En anden mulighed er analyse af produkt- og detergentrester ved vejning eller med forskellige specifikke og uspecifikke analytiske metoder, såsom bestemmelse af »Total Organic Carbon« (TOC)-indhold. Alle forsøg og observationer skal dokumenteres.

Resultaterne fra rengøringsforsøgene og analyserne skal anvendes til den endelige anbefaling af en specifik rengøringsmetode. Når det handler om manuel rengøring, er definitionen af tidsforbruget essentielt.

Laboratorieresultaterne kan også bruges som udgangspunkt eller norm for nyudviklede processer i sammenligning med eksisterende rengøringsprocedurer.

Implementering og kontrol af gennemførelsen

Efter evalueringen af en optimal rengøringsproces, skal den ny procedure etableres på produktionsstedet. Efter implementering skal der foretages små korrektioner og en første specifik »Standard Operation Procedure« (SOP) skrives. Baseret på rengøringsvalidering og yderligere tiltag i henhold til valideringsmasterplanen beskrives og valideres den endelige proces.

Under udvikling og optimering af en ny rengøringsprocedure spiller leverandøren af detergenter og neutraliseringsmidler en meget vigtig rolle. En professionel leverandør kan hjælpe den farmaceutiske producent med at evaluere og fastlægge en brugerdefineret rengøringsproces, der opfylder alle specifikke ønsker og forventninger.

Rengøringsvalidering – i overensstemmelse med GMP

I mange tilfælde er de anvendte analyser af rester fra rengørings- og neutraliseringsmidler ikke tilstrækkelige. Specifikke informationer er ikke tilgængelige ved kun at bestemme ledningsevne, pH-værdi eller TOC-indhold i skyllevands- eller svaberprøver (figur 2).

Efter validering og under rutineoperationer vil brugen af uspecifikke analytiske metoder give en vis kontrol, men de er ikke tilstrækkelige under valideringsfasen.

Den korrekte løsning på problemet består af en specifik analytisk metode for de benyttede rengørings- og neutraliseringsmidler. Ifølge GMP-retningslinjerne skal disse metoder valideres.

Til vandbaserede rengøringsmetoder er ionkromatografi i kombination med forskellige detektionsteknikker, f.eks.: undertrykt ledningsevne måling, puls-amperometri, integreret amperometri, dc amperometri, UV-VIS absorption, diodearray detektion og massespektrometri, velegnede til skyllevandsprøver og fortyndede svaberprøver.

En kvantitativ bestemmelse af mulige rengøringsmiddelrester skal udføres under hensyn til de acceptkriterier, der er bestemt af producenten af de farmaceutiske produkter.

Det er vigtigt med faglig støtte fra fabrikanterne af de anvendte rengørings- og neutraliseringsmidler. De kan bidrage med de specifikke og validerede metoder, der er nødvendige for at opfylde GMP-retningslinjerne.

E-mail-adresse
John Grøsfjeld: john@groesfjeld.dk

VAKUUM-TEKNIK

Komplet program i vakuum og læksøgning fra LEYBOLD



- Grovvakuumpumper, 1013-0,1 mbar
- Finvakuumpumper, 1013-0,002 mbar
- Høj- og ultrahøjvakuumpumper
- Vakuum måleudstyr, analogt og digitalt
- Div. Vakuumkomponenter, ventiler, fittings etc.
- Læksøgningsudstyr indenfor forskning og industri
- Stor serviceorganisation

Granzow dimensionerer, konstruerer, monterer og servicerer alle former for vakuumpumper og anlæg.

GRANZOW ^A/_S

Ejby Industrivej 26	2600 Glostrup	Tlf: 4320 2600	Fax: 4320 2699
Dalgårdsvej 14	8220 Brabrand	Tlf: 8624 2600	Fax: 8624 2699
info@granzow.dk		www.granzow.dk	

