

*Berényi Vilmos:*

**A tisztítás-validálás**  
**megvalósítása és**  
**módszertanának nyitott**  
**kérdései**

# A tisztítás-validálás

A tisztítási eljárásokat validálni kell.

A tisztítás validálás célja a tisztítási eljárás hatásosságának bizonyítása.

A tisztítás validálás dokumentált bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a jóváhagyott tisztítási eljárás gyógyszerek előállítására alkalmas berendezéseket eredményez.

- A tisztítási eljárásnak, illetve az eljárás megbízhatóságának dokumentált bizonyítéka.
- Igazolja, hogy a tisztítás alkalmas arra, hogy a készülék, illetve berendezés kémiai és/vagy mikrobiológiai szennyezettségét (a tisztítandó termék és a tisztítószerek vonatkozásában) reprodukálhatóan a tudományos és hatósági alapokon meghatározott, illetve előírt határérték alá csökkentse.
- A készülék vagy berendezés ezáltal újra felhasználható állapotba kerül, a következő termék veszélyt jelentő mértékű keresztszennyeződése nélkül

# A tisztítás-validálásról (1)

1. A termékmaradványok, mosószer maradványok, valamint a **mikrobiológiai szennyeződések** határértékeit kell figyelembe venni. Határértékeket a gyógyszerhatóanyag, vagy legártalmasabb komponensének legkisebb ismert farmakológiai, toxikológiai vagy fiziológiai hatása alapján lehet megállapítani.
2. A határértékek **valódiak**, **teljesíthetők** és **értékelhetők** legyenek. A maradvány határértékeknek gyakorlatilag használhatónak, elérhetőnek, igazolhatónak és a legkárosabb maradványra alapozottnak kell lenniük.
3. **Validált analitikai módszereket** kell használni, melyek elég érzékenyek a szermaradványok és szennyeződések kimutatásához.
4. Meg kell határozni a módszer elérhető **visszanyerési** szintjét.
5. Az analitikai módszerek kimutatási határértéke legyen **megfelelően érzékeny**, hogy kimutassa a szermaradványokat és a szennyezőket az elfogadott szinten.

# A tisztítás-validálásról (2)

1. A **hasonló termékek** tisztítás validálására elfogadható lehet a hasonló készítmények **reprezentatív** képviselőjének kiválasztása. (a kiválasztást az *oldhatóságra*, a tisztítás *nehézségi fokára*, illetve a *hatáserősség*, *toxicitás* és *stabilitás* alapján végzett határérték-számításra alapuljon)
2. A "**legrosszabb eset**" megközelítést alkalmazó vizsgálat végezhető, amely figyelembe veszi a kritikus paramétereket.
3. A tisztítási eljárást általában **egymást követően háromszor** kell végrehajtani, hogy a módszert validáltnak tekinthessük.
4. A "**vizsgáld amíg tiszta nem lesz**" nem megfelelő alternatívája a tisztítás validálásnak.
5. Ha az eltávolítandó anyagok toxikusak, vagy veszélyesek, kivételesen használhatók helyettük olyan termékek, melyek a fenti anyagok fizikai-kémiai tulajdonságait **szimulálják**

# A tisztítás-validálásról (3)

1. A tisztításvalidálásnak azokra a helyzetekre vagy gyártási lépésekre kell irányulnia, ahol az anyagok elszennyeződése vagy átvitele jelenti a legnagyobb kockázatot a gyógyszerhatóanyag, vagy gyógyszer minőségére.
2. (Korai gyártási stádiumban szükségtelen a berendezések tisztítási eljárásainak a validálása, amennyiben a maradványokat a termékben a rákövetkező tisztítási lépésekkel eltávolítják.)
3. A berendezések termékkel érintkező részeinek tisztítási folyamatát kell validálni. *A nem érintkező részek tisztításának validálását meg kell fontolni.*
4. Validálni kell a használat és a tisztítás, valamint a tisztítás és az újra felhasználás közötti időszakokat. A tisztítási időközöket meg kell határozni.

# A tisztítás-validálásról (4)

1. A **mintavételbe** be kell vonni a tamponozást, öblítést vagy alternatív módszereket (pl. közvetlen extrakciót),  
*(hogy az oldhatatlan, és az oldható maradványokat is kimutassuk)*
2. Az alkalmazott mintavételi módszereknek alkalmasaknak kell lenniük a berendezések felületén tisztítás után visszamaradó maradványok kvantitatív mérésére. (visszanyerés - recovery)
3. A **tamponos mintavétel** olykor nem valósítható meg  
(a termékkel érintkező felületek készülékek konstrukciója és/vagy technológiai korlátok, pl. tömlők, szállító csővezetékek, kis nyílásokkal ellátott, vagy mérgező anyagokat kezelő reaktortartályok, kisméretű, bonyolult szerkezetű berendezések, mint a mikronizálók és mikrofluidizálók belső felületei miatt)

# A tisztítás-validálásról (5)

1. Berendezés tisztítási/fertőtlenítési vizsgálatokat kell mikrobiológiai és endotoxin szennyezésre kezdeményezni, ahol ahol fennáll a termékben lévő összes csíraszám vagy endotoxinok csökkentésének szükségessége, vagy ahol az ilyen szennyezés gondot jelenthet (pl. steril termékek gyártásához használt nem steril gyógyszerhatóanyagoknál).
2. A tisztítási eljárásokat validálás után megfelelő időközönként monitorozni kell annak biztosítására, hogy ezek az eljárások a rutinszerű gyártás során hatékonyak.
3. A berendezések tisztasága monitorozható analitikai vizsgálatokkal és vizuálisan megvizsgálva, ahol ez megvalósítható.
4. A vizuális (organoleptikus) vizsgálat a kis területeken koncentrált makroszkópikus szennyeződések kimutatását teszi lehetővé, amelyek egyébként kimutathatatlanok lennének mintavétellel és/vagy analízissel.

# A tisztítás-validálás célja

- az alkalmazott tisztítási eljárások esetén a készülékekben a számolt biztonságos határértéknél kisebb mennyiségű szennyezés kerülhet át a követő termékbe
- a maradványszerek kimutatása során alkalmazott analitikai módszerekről be kell bizonyítani, hogy azok szelektívek és/vagy specifikusak, torzítatlanok, érzékenyek, s a megfelelő tartományban lineárisak, pontosak, illetve állóképesek

# A tisztítás-validálás alapfeltételei (1)

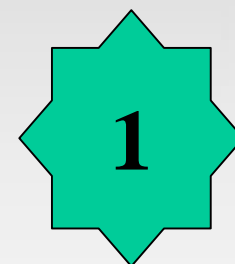
- **Kvalifikált környezet**
  - a berendezésekre a tisztíthatóságot is minősítő IQ, valamint OQ, **(CIP, gőzborotva...)**
  - képzett személyzet,
  - kezelési, karbantartási, kalibrálási (ellenőrzési) és tisztítási utasítások, **tisztítási/takarítási program**
  - meghatározott és minden tekintetben optimált tisztítási folyamat
    - kézi és/vagy félautomatikus CIP-rendszerek
  - megfelelően kiválasztott és validált analitikai módszerek

# A tisztítás-validálás alapfeltételei (2)

- **Validálási tervek**
  - vállalati szintű Validálási Alapterv
  - jóváhagyott tisztítás-validálási Terv
  - a terv legfontosabb részeként jóváhagyott mintavételi terv
- **Változáskövetés**
  - a validálási tevékenységek során bekövetkező változásokra
  - a validált állapot fenntartása közben bekövetkező változásokra (rutin visszaellenőrzése)
- **Elővalidálás (Optimizálás ≠ Validálás !)**

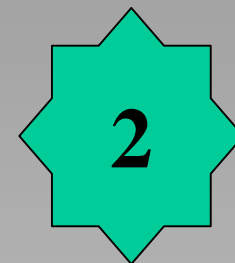
# A tisztítás-validálás szakmai kérdései (1)

- **Mit tisztítunk meg, mi maradhat vissza?**
  - A termék
  - A termék bomlástermékei
  - Alapanyagok és/vagy köztitermékek
  - Tisztító- és fertőtlenítőszeres, oldószeres
  - Mikroorganizmus-szennyezések
  - Készülék-eredetű szerkezeti anyagok
  - Külső szennyeződések, stb
- **A legnehezebben tisztítható, legtoxikusabb, legnehezebben kimutatható, legrosszabbul oldódó, leginstabilabb, leg... komponens kiválasztása mátrix segítségével (worst case)** <sup>11</sup>



# A tisztítás-validálás szakmai kérdései (2)

- **Mintavétel és mintavételi terv**
  - honnan, hogyan, mivel, ki, mennyit, mibe...?????
  - az anyaggal érintkező belső felület meghatározása
  - a kritikus helyek kiválasztása
    - legnehezebben tisztítható és/vagy
    - pangó mosófolyadékot tartalmazó
    - Minden készülék egyaránt szennyeződik/tisztul?
  - a mintavételi metodika meghatározása
    - dörzsöléses (swab)-módszer és/vagy
    - mosófolyadékos (rinse)-eljárás
  - a mintavételi médium helyes megválasztása
    - duzzadhat, vagy olykor foszlik
    - nedvesen vagy szárazon végezzük?
    - anyaga nem interferálhat
    - a visszanyerést teljesítenie kell



## A tisztítás-validálás szakmai kérdései (3)

- **A tisztítás végpontja**
  - Az „addig tisztítjuk, amíg kellően tiszta nem lesz” elv nem elfogadható!
  - A „tökéletesen tiszta” készülék csak elviekben létezik, így ez nem is lehet cél
  - Állandó, stabil, kézben tartott, megismételhető, illetve *dokumentált* tisztítási folyamat: a teljes eljárás végeredményének megfelelőségét és megbízhatóságát ellenőrizzük
  - legkevesebb három tisztítási eljárás eredményét vizsgáljuk

## A tisztítás-validálás szakmai kérdései (4)

- **Határérték-számítás**

A PIC-guideline négy kritériuma közül a legkisebb mennyiség maradhat a TELJES felületen:



3

- A terápiás dózis 0.1% -ának szabálya (nagyon magas lehet!)
- 10 ppm-es (vagy más önkényes) mérték szabálya
- Organoleptikus tisztaság szabálya (mennyi az annyi, amit már észlelünk? -modellkísérletek...)
- Az elérhető legnagyobb érzékenységgű analitikai módszer által kimutathatatlan mennyiség szabálya<sub>4</sub>

- **Határérték-számítás**

**No more than 0.1% of the normal therapeutic dose of any product will appear in the maximum daily dose of the following product,**

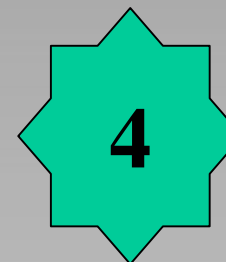
**No more than 10 ppm of any product will appear in another product,**

**No quantity of residue should be visible on the equipment after cleaning procedures are performed. Spiking studies should determine the concentration at which most active ingredients are visible,**

**For certain allergenic ingredients, penicillins, cephalosporins or potent steroids and cytotoxics, the limit should be below the limit of detection by best available analytical methods. In practice this may mean that dedicated plants are used for these products.**

# A tisztítás-validálás szakmai kérdései (4)

- **Határérték-számítás (2)**
- ha nincs dózisérték, illetve a kapott értékeket igazolni akarjuk (pl. tisztítószeresek átvihető mennyiségére): toxicitás-alapú határ
  - Minimális sarzsméret (B)                      Legnagyobb napi dózis (R)
  - Empirikus faktor (EF):                               $5 \times 10^{-4}$  (rágcsálókra)
  - Biztonsági faktor (SF): 1/1000 (önkéntesen)
- a. Nem hatásos szint (NOEL):
  - $NOEL = LD_{50} \times EF = [g/kg/nap]$
- b. Elfogadható napi bevitel (ADI)
  - $ADI = NOEL \times SF = [g]$
- c. Maximálisan átvihető mennyiség ( $MAC_{tox}$ ):
  - $MAC = ADI \times B/R [g]$



# Az analitikai módszer további validálása

- Az analitikai módszer validálása során azt bizonyítjuk, hogy a módszer alkalmas arra a célra, amelyre fel kívánjuk használni.
- A validálás alapja: a módszer **teljesítményjellemzőinek** egy előre definiált követelményrendszer szerinti meghatározása
- Az alkalmasság-vizsgálat kiterjed:
  - az **analitikai rendszerre,**
  - az **analitikai módszerre, valamint**
  - a **vizsgáló laboratóriumra és személyzetére**

# Teljesítményjellemzők

- Állóképesség -Robustness
- Ismételhetőség -Repeatability
- **Kimutatási határ -Detection Limit**
- Laboratóriumon belüli szórás -Intermediate Precision
- Linearitás -Linearity
- Mennyiségi meghatározási limit -Quantitation Limit
- Oldatstabilitás -Solution stability
- Pontosság -Precision
- Specifikusság -Specificity
- **Torzítatlanság -Accuracy**

# A tisztítás-validálás szakmai kérdései (5)

- **A kimutatási határ megadása**
  - jel/zaj viszony értékelésével (3, vagy 5)
  - csökkenő mennyiségű szpéciesz analízisével
  - a regressziós egyenes reziduális szórásából vagy a görbe tengelymetszetének szórásából számolva
  - a kalibrációs görbe meredekségével számolva

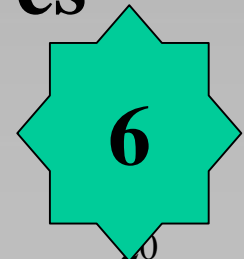
$$J_{KH} = \bar{J}_{vak} + 3SD_{vak} \quad C_{KH} = \frac{J_{KH}}{a} \equiv DL$$

- **Kimutatási határnál nem nagyobb (vagy gyakorlatilag nem nagyobb) jelzések**
  - A DL/visszanyomási arány számításokban



## A tisztítás-validálás szakmai kérdései (6)

- Azonos készítménycsoportok esetén alkalmazható „csoport-szemlélet” (grouping) szerint a legnehezebben tisztítható termékekre elvégezve a validálást, a vele szigorúan azonos elbírálás alá eső, de bizonyíthatóan minden tekintetben előnyösebben tisztítható termékekre is validáltnak tekinthető az eljárás, amennyiben ugyanazt teljesítik és ugyanúgy végzik



# A tisztítás-validálás szakmai kérdései (7)

- **Visszanyerés a felületről (korrekcióba kell venni!)**
  - **Az analitikai rendszer torzítatlansága:**
    - a mintavételi rendszer torzítatlansága (a)
    - a mérő rendszer torzítatlansága (b)
    - alapfeltétel, hogy  $b \gg a$
  - **Lehetséges eljárások (best practices):**
    - (a) A felület szándékos beszennyezése, a gyakorlati/elméleti mennyiség arányának megadása
    - (a) modellfelületről történő kísérleti meghatározás
    - (b) Standard addíciós, vagy spike-olt placebo módszer
    - (b) belső standard addíciós módszerek

# A tisztítás-validálás szakmai kérdései (8)

- **A termék stabilitása a felületen**
  - értékelni kell, hogy a termék elveszítheti vagy változtathatja -e tisztíthatóságát
  - a gyártás és a tisztítás között megengedett időt határozhatjuk meg
- **A tiszta felület stabilitása**
  - mikrobiológiai szennyeződés megjelenése nélkül a tisztítástól a sor újrahasználatáig megengedett időt határozhatjuk meg

# A tisztítás-validálás *különleges* megvalósítási lehetőségei

- „Placebo”-termék előállítása vagy a követő termékből maradványnyomok elemzése
- Fluoreszkáló komponenssel történő tisztítást követő értékelés
- *Dedikált sorok és/vagy kampányszerű gyártás* a kiemelkedően veszélyes termékekre
- Veszély- és kockázatelemzési módszerek (FMEA, FTA) által támogatott eljárások
  - valószínűség \* hatás \* rejtettség

**Köszönöm a figyelmet!!!**