

CLEANING VALIDATION

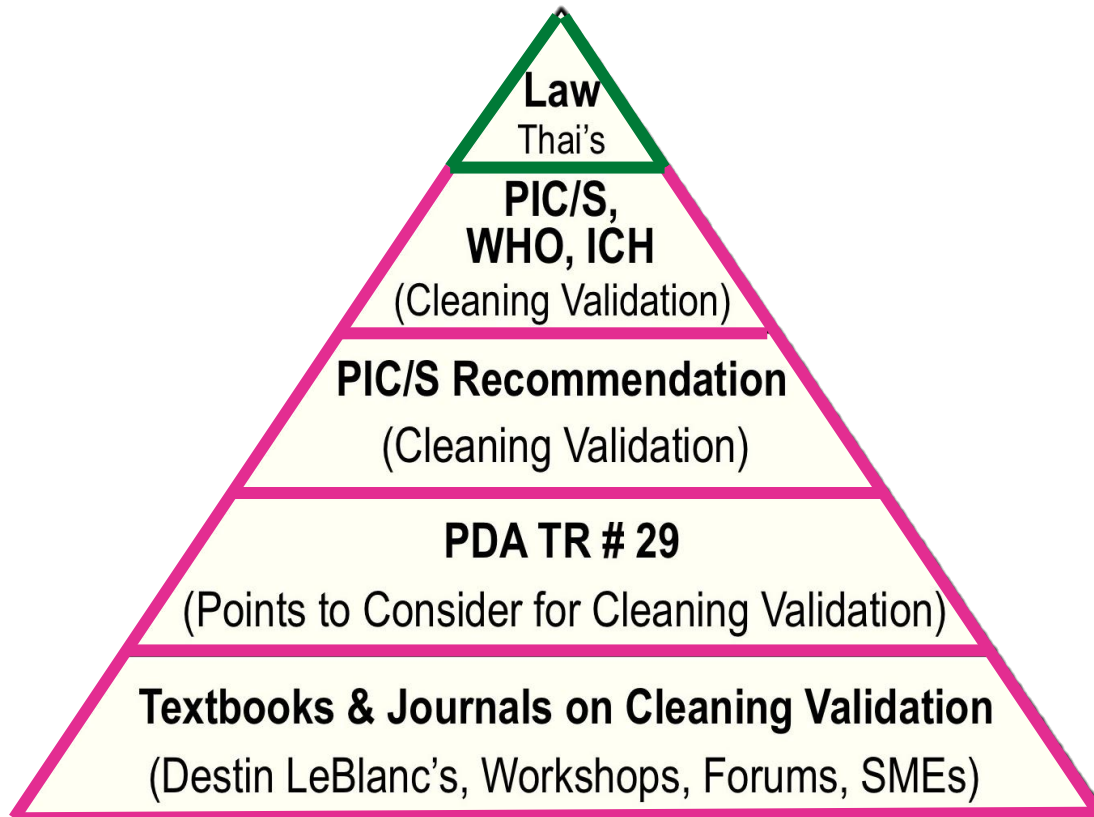
[การตรวจสอบความถูกต้องในกระบวนการทำความสะอาด]



Outline...

- Regulations & Guidelines
- Definition
- Cleaning Process for equipment and apparatus
- Cleaning agent
- Microbiology
- Cleaning Procedure
- Concepts of Cleaning Validation

Regulations & Guidelines



เล่ม ๑๓๓ ตอนพิเศษ ๒๐๖ ง
หน้า ๔
ราชกิจจานุเบกษา
๑๔ กันยายน ๒๕๕๙

ประกาศกระทรวงสาธารณสุข

เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน และแก้ไขเพิ่มเติมหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนโบราณ ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. ๒๕๕๙

หมวด ๑๒

การตรวจสอบความถูกต้อง

นโยบายการตรวจสอบความถูกต้อง

ข้อ ๑ นโยบายในภาพรวมของผู้ผลิต เจตนารมณ์ และแนวทางการตรวจสอบความถูกต้อง รวมถึงการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการดำเนินการผลิต วิธีการปฏิบัติในการทำความสะดวก วิธีการวิเคราะห์

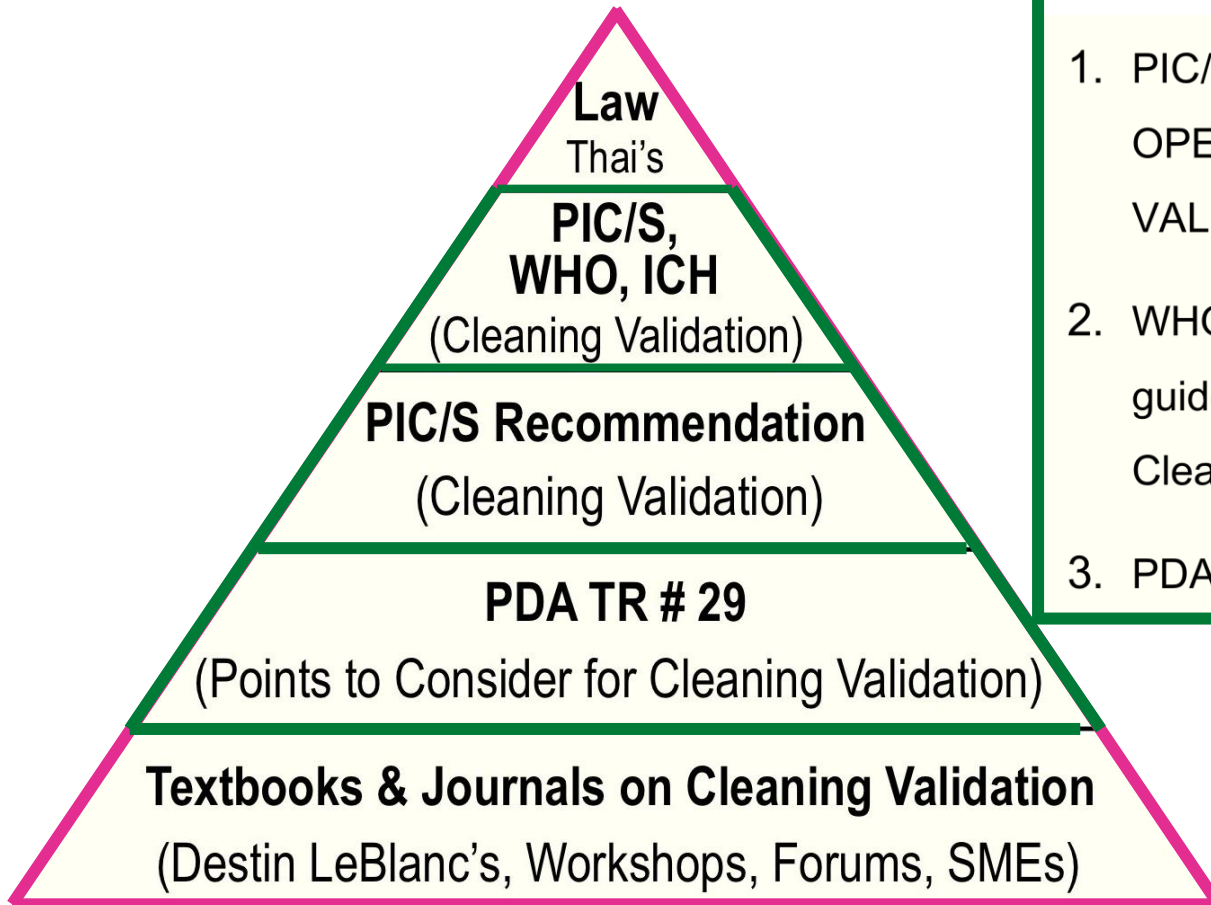
ภาคผนวก ๑๔

การตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง

หลักการ

ภาคผนวกนี้อธิบายหลักการของการตรวจรับรองและการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งใช้กับสิ่งอำนวยความสะดวก เครื่องมือ ระบบสนับสนุนการผลิต และกระบวนการในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา และอาจเลือกใช้เป็นคำแนะนำเสริม

Regulations & Guidelines



1. PIC/S GMP, PI 006, VALIDATION MASTER PLAN, INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION, NON-STERILE PROCESS VALIDATION, **CLEANING VALIDATION**
2. WHO Technical Report Series # 937, 2006 Annex 4: Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation; Appendix 3: Cleaning validation
3. PDA, Technical Report No.29, Points to Consider for Cleaning Validation

Definition

Documented evidence that an **approved cleaning procedure** will provide equipment which is **suitable** (Consistently result) for proceeding of **active pharmaceutical ingredients** or pharmaceutical products.

(acceptable predetermined level of cleanliness)

Cleaning Process for equipment and apparatus

❖ Regulatory Requirement

PIC/S (PE009-13, Part 1): Chapter 3 PREMISES AND EQUIPMENT

- ▶ 3.36 Manufacturing equipment should be designed so that it can be easily and thoroughly cleaned. It should be cleaned according to detailed and written procedures and stored only in a clean and dry condition.

Cleaning Process for equipment and apparatus

❖ Regulatory Requirement

1. ควรออกแบบไม่ให้มีจุดอับ (dead leg) รอยต่อเชื่อมและพื้นผิวภายในต้องเรียบ ไม่เป็นที่สะสมของฝุ่นและสิ่งสกปรก
2. ต้องมีการทำ cleaning validation, มีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับ cleaning, มีห้องล้างอุปกรณ์และเครื่องมือ มีวิธีทำให้แห้ง เช่น การเป่าด้วย clean compressed air
3. สำหรับอุปกรณ์และเครื่องมือที่สะอาดและแห้งแล้วต้องห่อหุ้มเพื่อป้องกันการปนเปื้อนและควรเก็บในห้องที่สะอาดมีมาตรฐานวิธีการปฏิบัติสำหรับการดูแลอุปกรณ์และเครื่องมือที่สะอาดและแห้งแล้ว ซึ่งรวมถึงป้ายระบุสถานะและ **ระยะเวลาที่สุกที่เก็บได้ (Cleaned Equipment Hold Time, CEHT)** ก่อนนำไปทำความสะอาดซ้ำ
4. อุปกรณ์ที่ผ่านการทำความสะอาดแล้ว เช่น punch dies และ mold ควรจัดเก็บในบริเวณหรือห้องที่ควบคุมความสะอาด

Cleaning Process for equipment and apparatus

❖ Cleaning Mechanisms

1.การใช้แรงกระทำ
[Mechanical Action]

2.การละลาย
[Dissolution]

3.การชะล้าง
[Detergency]

4.ปฏิกิริยาเคมี
[Chemical reaction]

5.การฆ่าเชื้อจุลินทรีย์
[Antimicrobial Action]

Cleaning Process for equipment and apparatus

❖ Method of Cleaning

- CIP (Cleaning in Place)
 - Cleaning without dismounting and disassembling the equipment, being conducted often automatically by a specific system
- COP (Cleaning out of place)
 - Cleaning after dismounting and disassembling the equipment, being conducted often manually
- WIP (Wash in Place)
 - Even if there is no GMP nor legislative distinction between CIP and WIP, however the general industry understanding on the terminology is that CIP means a totally automatic cleaning sequence with no manual involvement, whereas as WIP includes some manual intervention.

Cleaning Process for equipment and apparatus

❖ Method of Cleaning

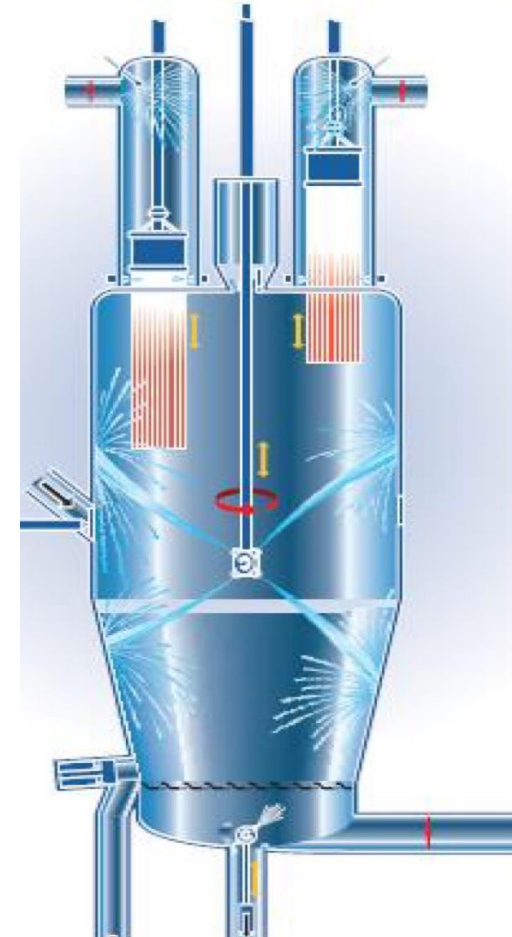
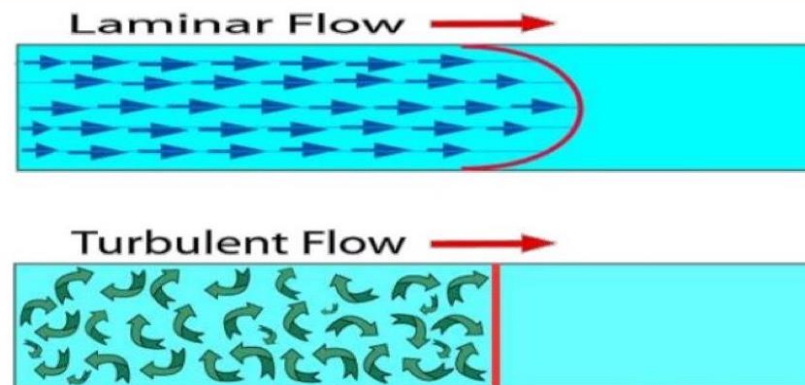
Clean-Out -of -Place (COP)	Clean-In-Place (CIP)
- Disassembly (แยกชิ้นส่วนของเครื่องมือออกเป็นชิ้น) - Pre-wash (ใช้น้ำประปาชะล้างเบื้องต้น) - Wash (ใช้น้ำยาทำความสะอาดล้างเครื่องมือให้สะอาด) - Rinse (ชะล้างให้สะอาดโดยใช้น้ำประปา) - Final Rinse (ชะล้างขั้นสุดท้ายให้สะอาดโดยใช้น้ำบริสุทธิ์**) - Drying (ทำให้แห้งอาจใช้วิธีการอบให้แห้ง) - Visual Inspection (ตรวจสอบความสะอาดด้วยสายตาอีกครั้ง) - Reassembly (ประกอบชิ้นส่วนของเครื่องมือ)	- Pre-wash (ใช้น้ำประปาชะล้างเบื้องต้น) - Wash (ใช้น้ำยาทำความสะอาดล้างให้สะอาด) - Blow out (เป่าด้วยอากาศ) - Rinse (ชะล้างให้สะอาดโดยใช้น้ำประปา) - Final Rinse (ชะล้างขั้นสุดท้ายให้สะอาดโดยใช้น้ำบริสุทธิ์**) - Blow out (เป่าด้วยอากาศ) - Drying (ทำให้แห้งด้วยการเป่าลมร้อน)

Cleaning Process for equipment and apparatus

❖ Method of Cleaning

ประสิทธิภาพของ ระบบ CIP ขึ้นอยู่กับ 5 T's

- Time ระยะเวลาการสัมผัส (contact time)
- Temperature อุณหภูมิของสารละลาย CIP
- Titration ปฏิกริยาระหว่าง สารละลาย CIP กับสิ่งสกปรก
- Turbulence เกิดการไหลแบบปั่นป่วนเพื่อให้เกิดแรงในการชะล้าง
- Technology



Cleaning agent

Consideration

- Regulatory Compliance
- Effective cleaning
- Know Component
- Substrate compatibility
- Stability and Shelf life
- Analyzability
- Disposal

- Safety
- Toxicity
- Foaming
- Microbial Control
- Manufacturing Quality/Standard
- Cost Effective

Cleaning agent

Cleaning Agent Options:

- Water
 - Alkalis and Acids
 - Organic solvents
 - Detergents
- Surfactants
 - Anionic surfactants
 - Cationic surfactants
 - Amphoteric surfactants
 - Nonionic surfactants

Microbiology

- Prevent microbial growth and remove contamination
- Documented evidence
 - *routine cleaning*
 - *storage of equipment*
- The period and conditions
 - *storage of unclean equipment before cleaning (DEHT)*
 - *between cleaning and equipment reuse (CEHT)*
- Equipment stored in a dry condition after cleaning (no stagnant water)
- Control of bioburden important

Cleaning Procedure

KEY CONSIDERATIONS:

- Cleaning procedures must be carefully developed using **scientific** and **technical** principles but should also be **practical** and **logical**.
 - for validation and
 - ongoing routine use in the manufacturing facility
- Technical aspects must be chosen considering the inherent **variability** of cleaning procedures and must be **robust enough** to ensure the inherent variability will not **result in inadequate cleaning**.
 - to give consistently clean equipment
 - may include excessive washing, rinsing, and mechanical action.
- Cleaning procedures must specify key elements of the cleaning procedure.

Cleaning Procedure

- Cleaning procedures should quantitatively state the most important **process parameters**.
 - cleaning agent concentrations
 - temperatures of cleaning liquids
 - scrubbing times
 - rinsing volumes etc.
- Cleaning procedures must contain enough detail to ensure **consistent performance** and should be clearly stated to prevent misinterpretation.
- Performance of **most important process parameters** should require **operator signoff and second verification** affirming performance.

Cleaning Procedure

Clearly defined parameters & essential content

- DEHT (Dirty Equipment Hold Time)
- temperature , time , pressure
- Materials
- steps of action
- type & concentration of detergent
- rinsing (amount , cycle , solvent)
- Clean Equipment Hold time (CEHT) and protection



Concepts of Cleaning Validation

❖ General approach

- For similar products and processes – OK to select representative range – **“bracketing”**
- Can do single **“worst case”** if critical issues taken into account
- Typically **3 successful consecutive** applications of cleaning procedure
- **“Test until clean”** not alternative to validation
- Can do simulation using material with same physiochemical properties if toxic or hazardous

Concepts of Cleaning Validation

❖ General approach

- Only Cleaning Process for **product contact surfaces** of equipment need to be validated
- **Non-contact parts** should be consideration (product may migrate; For example, seals, flanges, mixing shaft, fans of ovens, heating elements etc.)
- **Batch-to-batch** production it is not necessary to clean after each batch. However, cleaning intervals and methods should be determined

Concepts of Cleaning Validation

❖ General approach

- **Dedicated equipment for:**
 - ✓ products which are difficult to clean (e.g. tarry or gummy residues)
 - ✓ equipment which is difficult to clean (e.g. bags for fluid bed dryers)
 - ✓ products with a high safety risk (e.g. biologicals or products of high potency) where it is not possible to achieve the required cleaning acceptance limits using a validated cleaning procedure.

Concepts of Cleaning Validation

❖ Grouping / Family Approach

- (Matrixing or Bracketing) คือการจัดกลุ่มผลิตภัณฑ์และ/หรืออุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตผลิตภัณฑ์กลุ่มนั้นๆ โดยที่ผลิตภัณฑ์และอุปกรณ์กลุ่มนั้นๆ ต้องมีวิธีทำความสะอาดด้วยกระบวนการทำความสะอาดเดียวกัน
- Cleaning procedures for products and processes which are very similar, do not need to be individually validated.
- Select “worst case” to represent a range of similar products
Base on risk

Concepts of Cleaning Validation

❖ Grouping / Family Approach

- ☺ simplify the validation
- ☺ time & workload saves
- ☺ grouping by
 - products
 - equipments
 - cleaning procedures

Concepts of Cleaning Validation

❖ Grouping / Family Approach

Product Grouping

Conditions :

- Similar product type
- Similar excipient formulations
- Similar level of risk/toxicity
- Same equipment train
- Same cleaning process

Choose
hardest to clean & highest risk

Concepts of Cleaning Validation

❖ Grouping / Family Approach

Equipment Grouping

Condition :

- Same type / model
- May be different size (2 x 200L, 4 x 500L, 3 x 1000L)
- Same cleaning process
- Different types of parts in same washer
- Exclude dedicated equipment

3PQ (biggest) + 3PQ (smallest) or 1PQ (biggest)+1PQ (smallest)+1PQ (any size)

Concepts of Cleaning Validation

❖ Grouping / Family Approach

Cleaning Process Grouping

PRODUCT	TIME (min)	TEMP (°c)	RINSE	DETERGENT CONC.
A	10	-	3x50L	0.10%
B	15	-	3x25L	0.05%
C	20	-	4x50L	0.10%
D	20	-	3x50L	0.10%
E	25	-	3x50L	0.10%
F	40	50	5x50L	0.25%

Group A, B, C, D, E together and clean 25min. RT. 4x50L

Separate F to be individually validated

Concepts of Cleaning Validation

❖ Cleaning Validation (CV)

การตรวจสอบความถูกต้องของการทำความสะอาด หมายถึง (เอกสารที่จัดทำขึ้น) เพื่อการ **พิสูจน์** และ **ยืนยัน** ประสิทธิภาพ และ ความสม่ำเสมอ ของการทำความสะอาดเครื่องจักร, เครื่องมือ และอุปกรณ์ การผลิต เพื่อแสดงให้เห็นว่าอุปกรณ์ต่างๆ เหล่านั้น

- มีความสะอาดอยู่ในระดับที่ยอมรับ
- เพื่อแสดงให้เห็นว่า **ปริมาณสารสำคัญ** ตัวหนึ่งนี้อาจติดค้างบนพื้นผิวแล้วปนเปื้อน ไปในผลิตภัณฑ์ตัวอื่นๆ ในสายการผลิตเดียวกันอยู่ใน **ระดับที่ปลอดภัย** ต่อผู้บริโภคที่ใช้ ผลิตภัณฑ์ทุกๆ ตัวในสายการผลิตดังกล่าว

Concepts of Cleaning Validation

❖ Cleaning Validation (CV)

1. พิสูจน์ โดยการ “ทวนสอบ” วิธีการในการทำความสะอาด และ “สุ่มตัวอย่าง” บนพื้นผิวที่ล้างแล้ว และ “ทดสอบ” หาปริมาณสารตกค้าง
2. ยืนยัน โดยการทำซ้ำรวมกันทั้งหมดอย่างน้อย 3 ครั้ง
3. สำคัญ
 - สารออกฤทธิ์หรือสารอื่นๆ ในสูตรที่อาจก่ออันตราย
 - สารทำความสะอาด (Detergent) หรือ น้ำยาฆ่าเชื้อ (Disinfecting agent)
 - เชื้อจุลินทรีย์ (Microbial Count) ที่อาจติดค้างอยู่
 - Endotoxin (กรณียาฉีดปราศจากเชื้อ)
 - Contaminant อื่นๆ : Airborne (particulate) matter, Lubricants, ancillary material (e.g. pieces of brushes)
4. ระดับที่ปลอดภัย ตามหลักเกณฑ์มาตรฐาน PIC/S หรือเทียบเท่า

Concepts of Cleaning Validation

❖ PIC/S Requirements (Non-sterile Product)

7.11.3 Carry-over of product residues should meet defined criteria, for example the most stringent of the following three criteria:

มี 4 หัวข้อ

- (a) No more than 0.1% of the normal therapeutic dose of any product will appear in the maximum daily dose of the following product,

Concepts of Cleaning Validation

❖ PIC/S Requirements (Non-sterile Product)

- (a) **No more than 0.1%** of the normal therapeutic dose of any product will appear in the maximum daily dose of the following product,
- ค่า 0.1% หรือ 1/1000 คือ safety factor ซึ่งใช้กับผลิตภัณฑ์รับประทาน
 - ผลิตภัณฑ์กลุ่มอื่นๆ จะใช้ safety factor ดังนี้

Factors	Applied to
1/10 - 1/100	Topical product
1/100 - 1/1,000	Oral product
1/1,000 - 1/10,000	Injection , ophthalmic product
1/10,000 - 1/100,000	Research product

Concepts of Cleaning Validation

❖ PIC/S Requirements (Non-sterile Product)

7.11.3 Carry-over of product residues should meet defined criteria, for example the most stringent of the following three criteria:

มี 4 หัวข้อ

(b) No more than 10 ppm of any product will appear in another product,

Concepts of Cleaning Validation

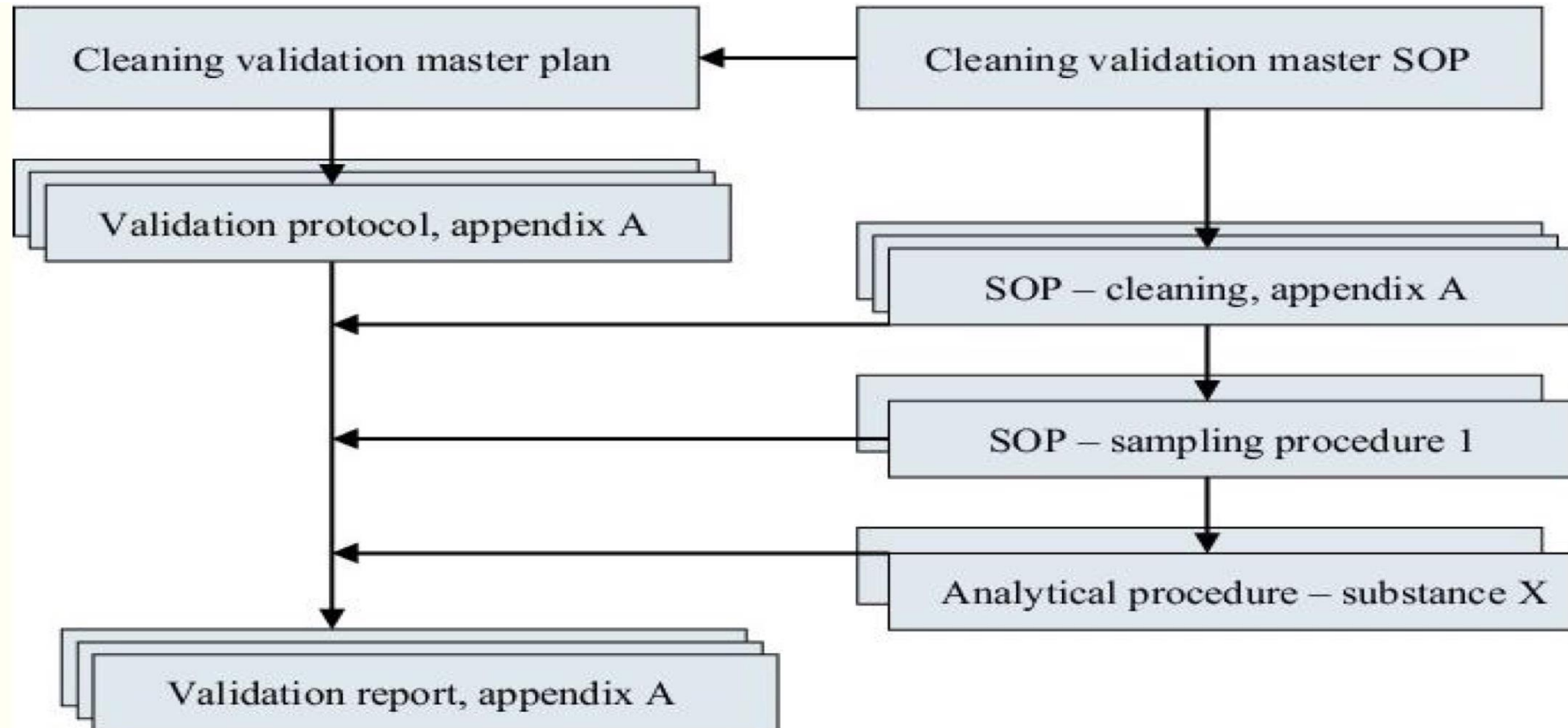
❖ PIC/S Requirements (Non-sterile Product)

7.11.3 Carry-over of product residues should meet defined criteria, for example the most stringent of the following three criteria:

มี 4 หัวข้อ

- (c) 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,
- (d) 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.

Documents for Cleaning Validation



When are Cleaning Validation should done ?

- Initially (New Product & Machine)
- Product Change Over
- Change (Formulation, Process, Equipment)
- Change (Cleaning procedure)
- After Shutdown
- After Maintenance
- Periodically

Cleaning Validation Protocols

- purpose
- scope
- responsibility
- equipment / materials
- sampling plan / method
- test method
- acceptance criteria
- relevant procedure
- reference documents

Sampling Method

1. Direct method

1.1 Swabs and Wipes

เป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด การ Swab อาจใช้ก้านสำลีที่ชุบด้วยตัวทำละลาย เช่น น้ำ หรือ Ethyl Alcohol เพื่อใช้ในการละลายตัวยาที่ติดค้างบริเวณพื้นที่ผิวของเครื่องมือให้ละลายออกมา โดยขีด หรือป้ายในตำแหน่งที่ระบุไว้แน่นอนใน Sampling Diagram หรือ Check List



Sampling Method

1. Direct method

1.1 Swabs and Wipes



ข้อดี

- ตัวอย่างสามารถละลายและถูกเข้ดออกมาจากพื้นที่ผิวของเครื่องมือได้ง่าย
- เป็นวิธีที่ใช้ได้กับพื้นที่ผิวของเครื่องมือหลายชนิด
- เป็นวิธีที่ประหยัดและหาอุปกรณ์ได้ไม่ยากนัก
- ใช้ได้ทั้งในการสุ่มตัวอย่างของ Active Ingredients, Microbial และ Cleaning Agent

Sampling Method

1. Direct method

1.1 Swabs and Wipes

ข้อเสีย

- วิธีนี้อาจจะมีเส้นใยจากสำลีที่ใช้ swab ตกค้างอยู่
- อุปกรณ์ที่ใช้สัมผัสตัวอย่าง เช่น ก้านสำลี ซึ่งสำลีที่ใช้ อาจมีความแตกต่างกัน ทำให้พื้นที่ผิวต่างกัน หรือทำจากวัสดุต่างชนิดกัน ทำให้ส่งผลต่อ recovery, ประสิทธิภาพการแยกสกัดสารสำคัญเพื่อทำการวิเคราะห์ (Extraction Efficiency) และ ความเฉพาะเจาะจง (Specificity) ของวิธีการสัมผัสตัวอย่างได้



Sampling Method

1. Direct method

1.1 Swabs and Wipes

ข้อเสีย



- ในการสุ่มตัวอย่างจาก เครื่องมือที่มีขนาดใหญ่ หรือมีส่วนประกอบที่ซับซ้อน อาจทำให้ทำการ swab ได้ยากขึ้น
- ในการ swab มักจะทำ การเลือกสุ่มบริเวณที่น่าจะมีการตกค้างของตัวยามากที่สุด แทนการ swab บนพื้นที่ผิวทั้งหมดทำ ให้ผลการวิเคราะห์อาจเบี่ยงเบนไปจากความเป็นจริงได้

Sampling Method

1.1 Swabs and Wipes

Sampling Site Set-up for SWAB

Concept :

1. hard to be cleaned
2. different material representatives
3. general area
4. slowest to dry
5. valve, orifice

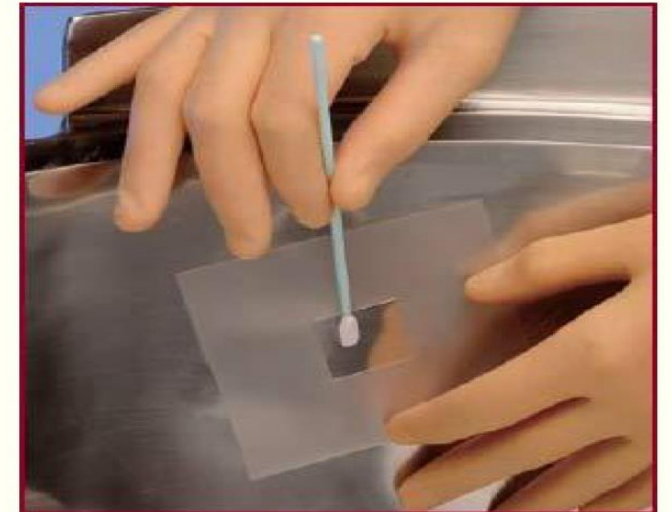
Sampling Method

Swab Technique



1. ใช้อุปกรณ์สำหรับเก็บตัวอย่างที่ชุ่มด้วยตัวทำละลาย

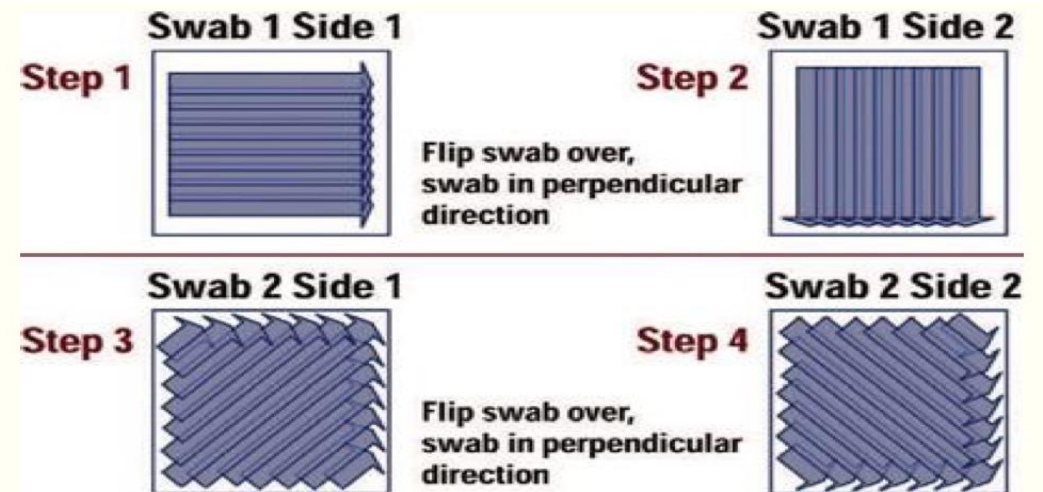
2. กำหนดพื้นที่สำหรับการเก็บตัวอย่าง เช่น 10x10 หรือ 5x20 (100 cm²), 5x5 (25 cm²) โดยการใช้ Template ช่วย swab



Sampling Method

Swab Technique

3. swab บนพื้นที่ที่ต้องการเก็บตัวอย่าง โดยแนบปลายไม้ swab ให้ติดกับพื้นผิวในแนวนอนจากนั้นกวาดพื้นผิวโดยเคลื่อนไหวไปในทิศทางเดียวจนทั่วพื้นที่ พลิกไม้ swab แล้วกวาดพื้นผิวในแนวตั้งทำการกวาดไม้ swab เช่นเดิมให้ทั่วพื้นที่



4. หักปลายไม้ swab ลงในภาชนะที่มีตัวทำละลาย นำไปทดสอบปริมาณสารตกค้างต่อไป

Sampling Method

2. Indirect method

2.1 Rinse Sampling

- สิ่งที่ต้องมีการคำนึงถึงคือ ปริมาตรที่ทำการเก็บตัวอย่าง เนื่องจากวิธีนี้เป็นวิธีที่จะทำการเก็บตัวอย่างน้ำทิ้งจากการล้างเครื่องมือหรืออุปกรณ์ตามกระบวนการล้างที่ระบุไว้ใน Protocol
- ส่วนมากมักใช้สำหรับการสุ่มตัวอย่าง เพื่อตรวจหาน้ำยาทำ ความสะอาดที่ตกค้างจากการทำความสะอาดเครื่องมือ

Sampling Method

2. Indirect method

2.1 Rinse Sampling



ข้อดี

- เหมาะสำหรับการสุ่มตัวอย่างในเครื่องมือที่มีขนาดใหญ่ หรือมีพื้นที่ที่ซับซ้อนเช่น มีรูพรุน ซึ่งทำ การ Swab ยาก
- ทำ การเก็บตัวอย่างได้ง่ายไม่ยุ่งยาก เทคนิคไม่ซับซ้อนเหมือน swab

Sampling Method

2. Indirect method

2.1 Rinse Sampling



ข้อเสีย

- ปริมาตรของน้ำที่ใช้ล้าง จะเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อความถูกต้องในการคำนวณได้
- น้ำที่จากการล้างมักมีปริมาณมากซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความไวของการตรวจวิเคราะห์ (Sensitivity) ของวิธีได้ แต่ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับธรรมชาติของสาร หรือตัวยาที่ทำการตรวจวัด
- ไม่สามารถระบุตำแหน่ง ที่มีการตกค้างของสารได้

Sampling Method

2. Indirect method

2.2 Solvent Sampling

- วิธีนี้เป็นวิธีที่คล้ายคลึงกับวิธี Rinse Sampling
- แต่ใช้ตัวทำละลายอื่นแทนน้ำ หรือ Cleaning Solution ทิ้งไว้ทิ้งนี้เพื่อเป็นการทำให้มีค่า Recovery ของการสุ่มตัวอย่าง สูงกว่าวิธีอื่นๆ
- วิธีนี้ควรใช้ควบคู่ไปกับวิธี Swab จะทำให้การสุ่มตัวอย่าง มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

Sampling Method

2. Indirect method

2.2 Solvent Sampling

ข้อดี

- ค่า Recovery ของการสุ่มตัวอย่างมีค่าสูง
- เหมาะกับการสุ่มตัวอย่างจากเครื่องมือที่มี พื้นที่ผิวมาก และเป็นรูปทรง



Sampling Method

2. Indirect method

2.2 Solvent Sampling

ข้อเสีย

- ควรมีการตรวจหา Residue ของตัวทำ ละลายที่ตกค้าง
 - เนื่องจากการใช้ตัวทำ ละลายจึงต้องมีการเพิ่มมาตรการด้านความปลอดภัยแก่ผู้ปฏิบัติงาน และต้องมีการป้องกันสิ่งแวดล้อม
 - ในบางครั้งอาจต้องมีการใช้ตัวทำ ละลายมากกว่า 1 ชนิด เพื่อทำ การชะล้างสารตกค้าง
- ทุกตัวในสูตรตำรับ



Sampling Method

2. Indirect method

2.3 Placebo Sampling

เป็นวิธีที่ใช้สารหลอก (Placebo) ในการตรวจสอบดูตัวยาที่ตกค้างในการผลิตยาจาก Batch ก่อน โดยใช้ Placebo ผ่านกระบวนการเดียวกันกับกระบวนการที่ใช้ผลิตยา โดยที่ Placebo ที่ใช้ ต้องใช้ให้เหมาะสมกับผลิตภัณฑ์นั้นๆ

Sampling Method

2. Indirect method

2.3 Placebo Sampling

ข้อดี

- Placebo จะสัมผัสกับพื้นที่ผิวของเครื่องมือ เหมือนกับตัวยาจริงๆ
- เหมาะสำ หรับพื้นที่ผิวที่ทำ การสู่มั่วอย่างไ้ยาก



Sampling Method

2. Indirect method

2.3 Placebo Sampling

ข้อเสีย

- คำนวณหา Recovery ได้ยาก
- ใช้ระยะเวลานาน และเป็นการเพิ่มค่าใช้จ่าย เนื่องจากต้องทำ การล้าง เครื่องมือหลังจากผสมด้วย Placebo อีกครั้ง



Sampling Method

2. Indirect method

2.4 Visually clean

เงื่อนไข

- ✓ พื้นผิวตรวจสอบต้องแห้ง
- ✓ ผู้ตรวจสอบผ่านการประเมิน***
- ✓ ควบคุม : แสงสว่าง ระยะและมุมมอง

ระดับการปนเปื้อนที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า = 1- 4 mcg/cm²

Sampling Method

2. Indirect method

2.4 Visually clean

การประเมินผู้ตรวจสอบ visually clean

Viewers	Spiked amount of target residue (mcg / 25cm ²)			
	50	75	100	150
A	×	×	√	√
B	×	√	×	√
C	×	√	√	√
Next day verification				
A	×	×	√	√
B	√	×	√	√
C	×	√	√	√

ควบคุม : แสงสว่าง ระยะและมุมมอง เสมือนจริง

Recovery Studies

Recovery studies consist of using the **selected sampling** and **detection methods** on **known levels of residues** that have been “spiked” on the device surface above and below appropriate levels.

For example, if 100 µg of residue was spiked on the surface and after swabbing or extracting, the detection analysis yielded 90 µg, the calculated percent recovery would be 90%.

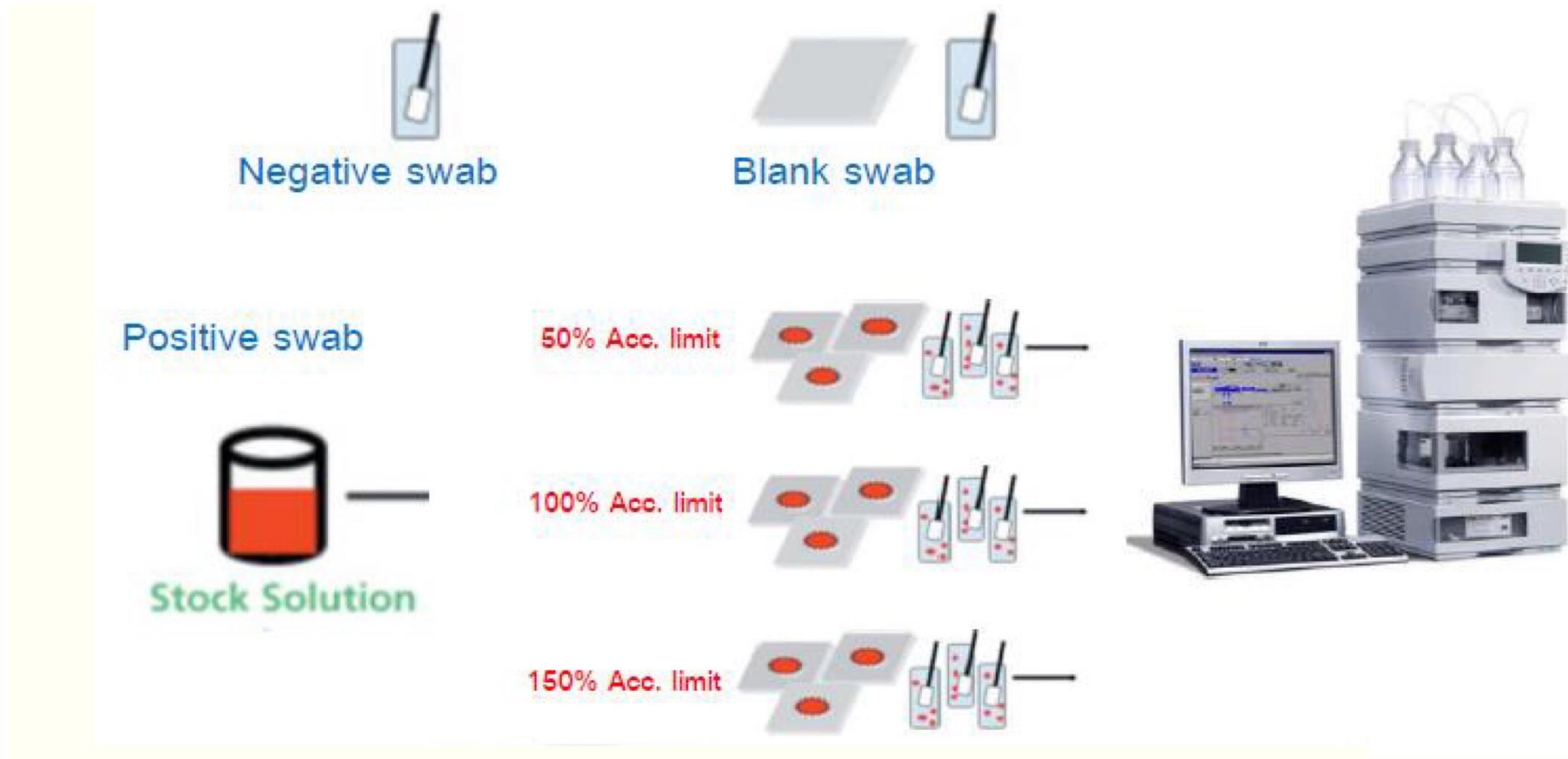
For cleaning validation, any analytical results would have to be adjusted by this recovery factor.

$$\text{Residue Detected} / \% \text{ Recovery} = \text{Adjusted Detected Residue}$$

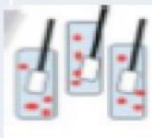
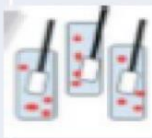
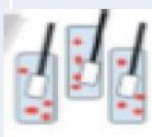
Sampling Recovery Studies

- Sampling recovery studies จำเป็นต้องทำเพื่อแสดงให้เห็นว่า ผู้มีหน้าที่ในการเก็บตัวอย่าง สามารถนำสารตกค้างที่อยู่บนพื้นผิวอุปกรณ์ออกมาได้ในสัดส่วนที่เหมาะสม
- โดยทำ Sampling recovery studies ในทุกรูปแบบของการเก็บตัวอย่างที่นำมาใช้ เช่น วิธี Swab และ Rinse โดยใช้แผ่น coupon ซึ่งเป็นวัสดุตัวแทนพื้นผิวของอุปกรณ์ที่เก็บตัวอย่าง
- Coupon ที่ใช้ในการทำ Sampling recovery studies ควรครอบคลุมทุกพื้นผิวที่ทำการเก็บตัวอย่าง เช่น Stainless steel, Glass, Teflon, Silicone เป็นต้น

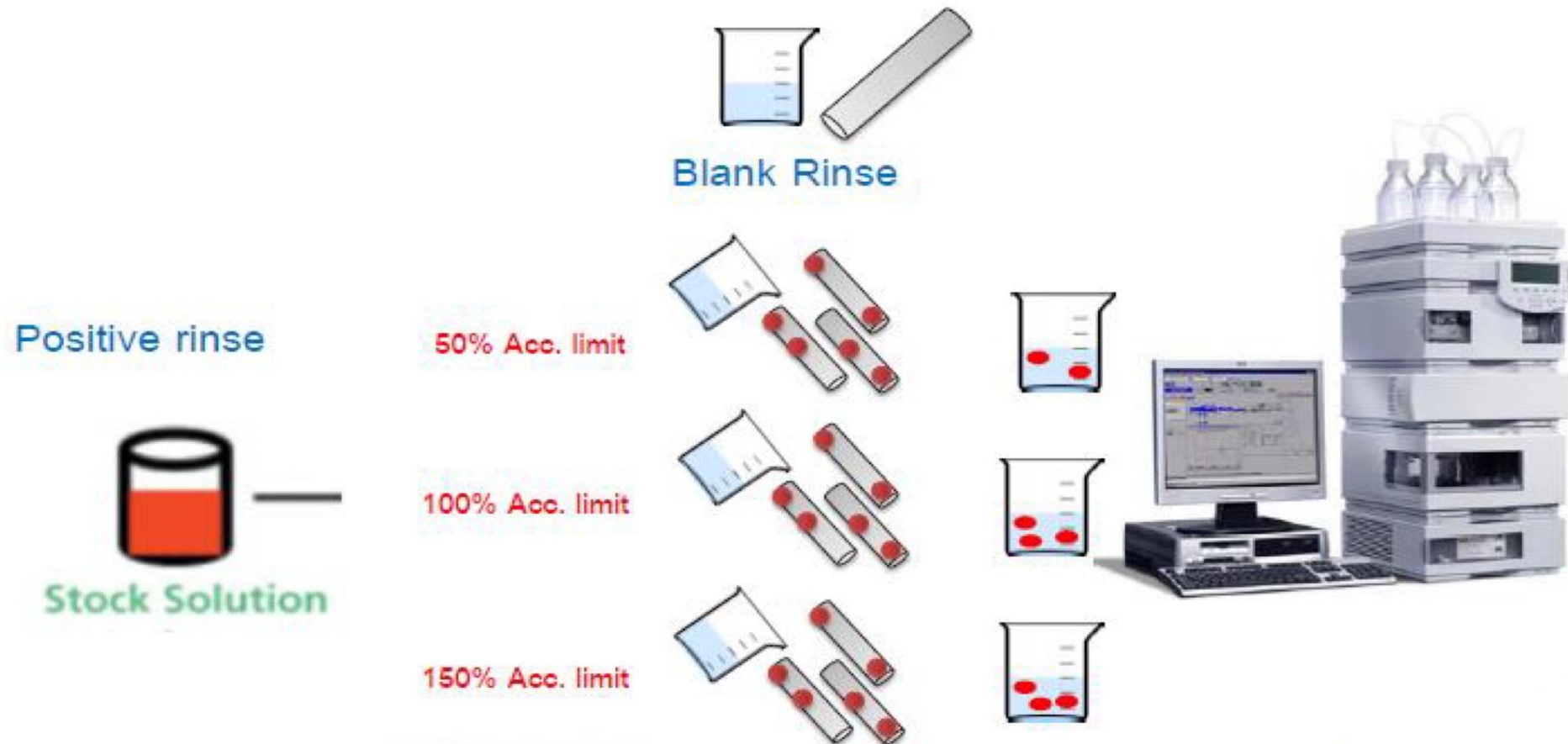
Swab Recovery Studies Method



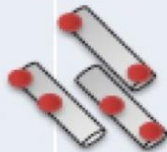
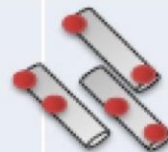
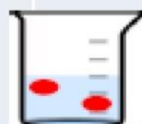
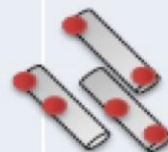
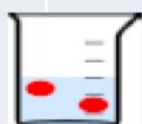
Swab Recovery Studies Method

Coupon Type Stainless steel : 100 cm ²	Concentration add	Concentration found	% Swab Recovery			
Residue level : 2 ug/ml (50%) : (20 ug on coupon ➡ Swabbed ➡ extract in solvent 10 ml ➡ Final conc. = 2 ug/ml)						
Coupon 1		2.00 ug/ml		1.84 ug/ml	(1.84/2.00) x 100 = 91.89%	
Coupon 2		2.00 ug/ml		1.92 ug/ml		96.17%
Coupon 3		2.00 ug/ml		1.69 ug/ml		84.69%
Residue level : 4 ug/ml (100%) : (40 ug on coupon ➡ Swabbed ➡ extract in solvent 10 ml ➡ Final conc. = 4 ug/ml)						
Coupon 1		4.00 ug/ml		3.81 ug/ml	95.31%	
Coupon 2		4.00 ug/ml		3.66 ug/ml	91.40%	
Coupon 3		4.00 ug/ml		3.32 ug/ml	82.98%	
Residue level : 6 ug/ml (150%) : (60 ug on coupon ➡ Swabbed ➡ extract in solvent 10 ml ➡ Final conc. = 6 ug/ml)						
Coupon 1		6.00 ug/ml		5.79 ug/ml	96.42%	
Coupon 2		6.00 ug/ml		5.76 ug/ml	95.95%	
Coupon 3		6.00 ug/ml		5.13 ug/ml	85.45%	
Average					91.14%	
%RSD					5.95%	

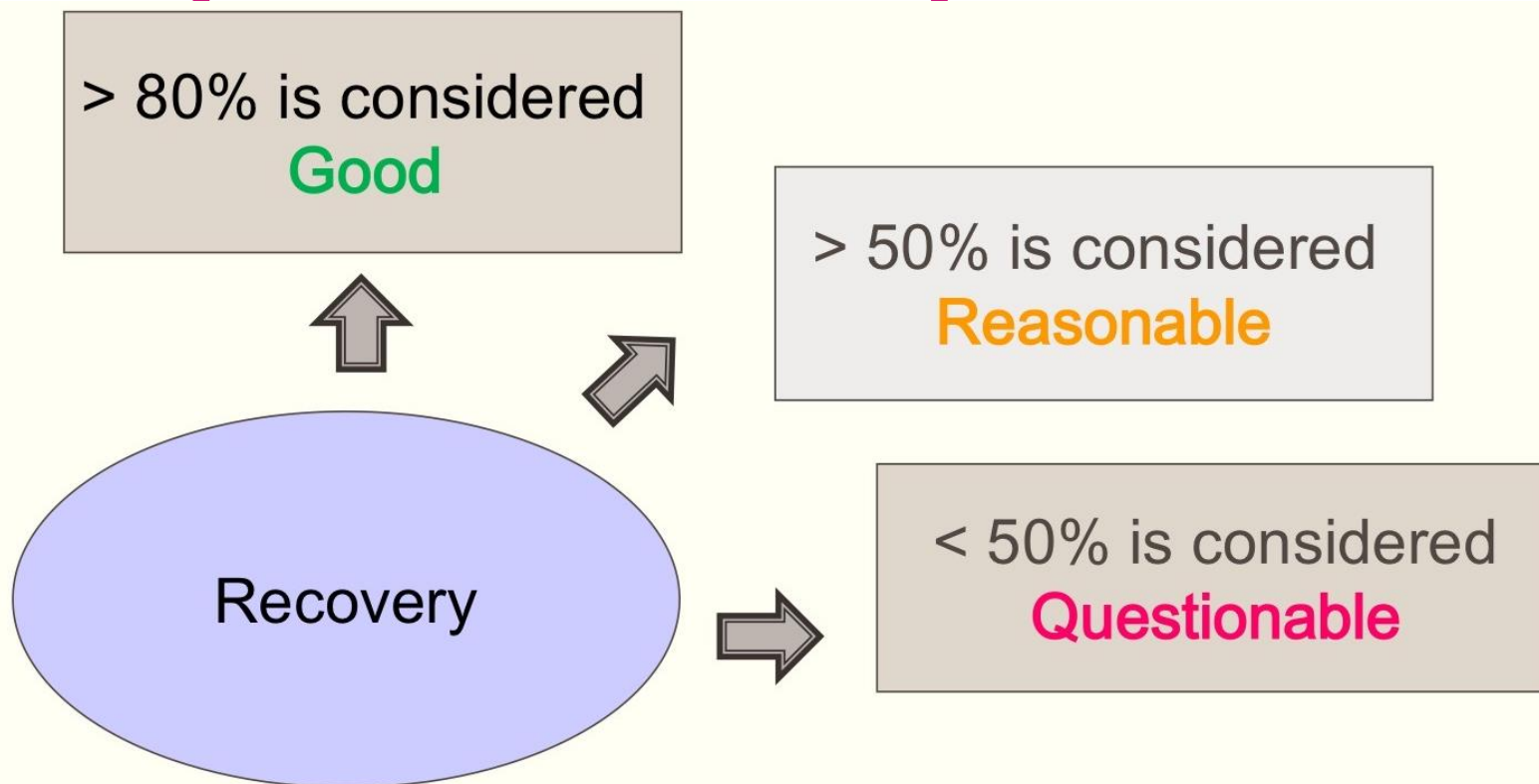
Rinse Recovery Studies Method



Rinse Recovery Studies Method

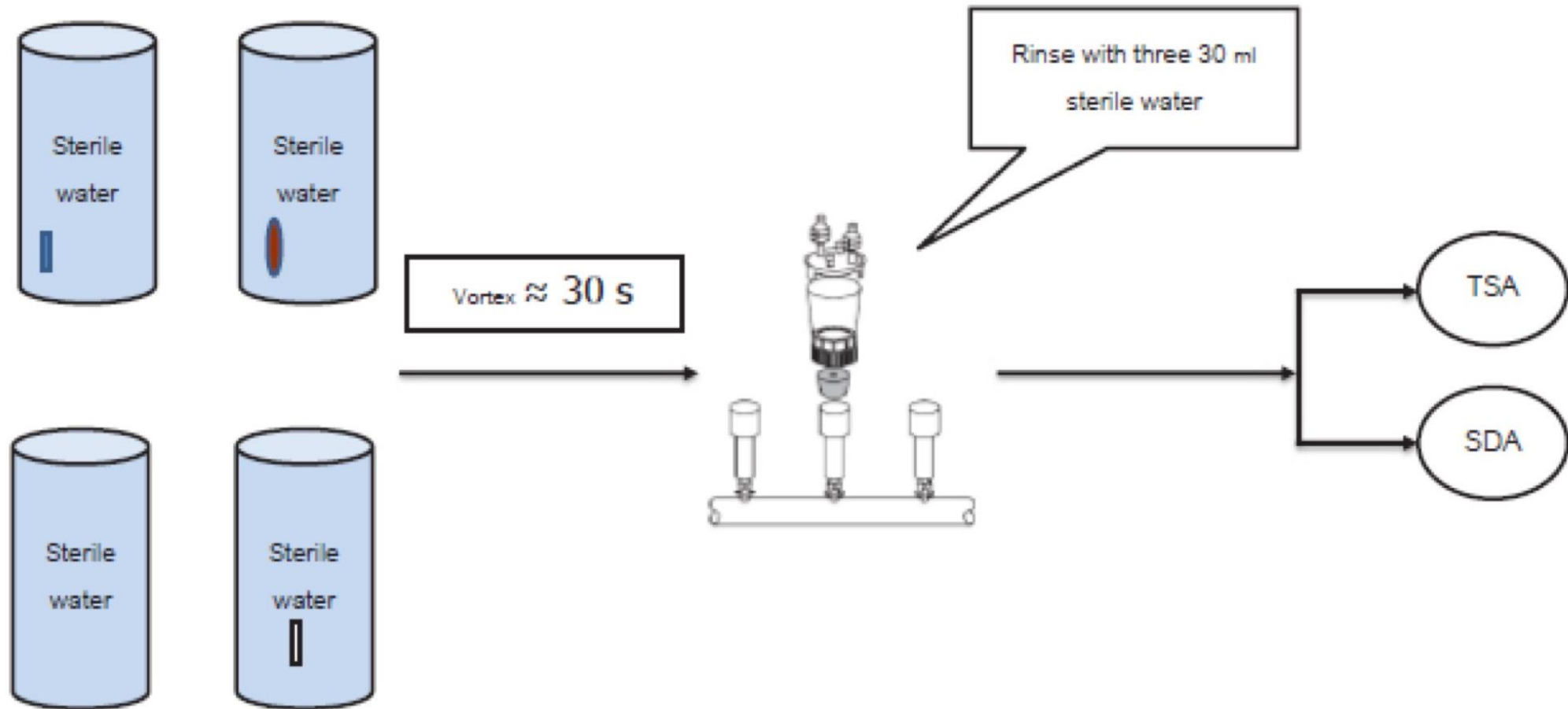
Coupon Type		Concentration add	Concentration found	% Rinse Recovery
Stainless steel tube : 100 cm ²				
Residue level : 0.2 ug/ml (50%) : (20 ug on coupon ➡ Rinse by solvent 100 ml ➡ Final conc. = 0.2 ug/ml)				
Coupon 1		0.20 ug/ml	 0.1668 ug/ml	(0.1668/0.20) x 100 = 83.41%
Coupon 2		0.20 ug/ml	0.1759 ug/ml	87.93%
Coupon 3		0.20 ug/ml	0.1772 ug/ml	88.60%
Residue level : 0.4 ug/ml (100%) : (40 ug on coupon ➡ Rinse by solvent 100 ml ➡ Final conc. = 0.4 ug/ml)				
Coupon 1		0.40 ug/ml	 0.3557 ug/ml	88.94%
Coupon 2		0.40 ug/ml	0.3560 ug/ml	89.01%
Coupon 3		0.40 ug/ml	0.3547 ug/ml	88.68%
Residue level : 0.6 ug/ml (150%) : (60 ug on coupon ➡ Rinse by solvent 100 ml ➡ Final conc. = 0.6 ug/ml)				
Coupon 1		0.60 ug/ml	 0.5244 ug/ml	87.40%
Coupon 2		0.60 ug/ml	0.5165 ug/ml	86.08%
Coupon 3		0.60 ug/ml	0.5451 ug/ml	90.85%
Average				87.88%
%RSD				2.41%

Recovery Studies Acceptance Limit (Chemical)



Recovery should be NLT 70% , RSD NMT15%

Recovery Studies of Micro-organism in CV



Recovery Studies Acceptance Limit (Micro)



- Average count for “Sample” *not differ by a factor greater than 2* from Average count for Positive Control.
- Positive Control counts *not exceeds 100 cfu (or inoculation pop.)*
- Negative Control & Testing of Stainless Plate *Not detected*

Analytical Method

SPECIFIC	NON SPECIFIC
✓ HPLC ✓ GC ✓ IR ✓ UV ✓ TLC ✓ IMS	✓ TOC, ✓ Conductivity ✓ pH ✓ TDS ✓ Titration

Should be validated before perform CV

Analytical Method Validation

Table B: Analytical Residue Detection Method Validation Conditions										
Method	Accuracy	Precision	Linearity	Reproducibility	Selectivity	Specificity	LOD	LOQ	Ruggedness	Robustness
HPLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TLC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Wet	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
UV-Vis	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TOC	X	X	X	X			X	X	X	X
HPLC- High Performance Liquid Chromatography, TLC- Thin Layer Chromatography, IC- Ion Chromatography, UV-Vis – Ultraviolet Visible Spectroscopy, TOC – Total Organic Carbon, Wet – Wet Titrations and Assays										

Establishing Acceptable Limits

Acceptable Limits :

The firm's rationale for the residue limits established should be **logical** based on the manufacturer's knowledge of the materials involved & be **practical** , **achievable** & **verifiable** ”

- logical (เป็นเหตุเป็นผล)
- practical (ปฏิบัติได้)
- achievable (สามารถทำให้สำเร็จได้)
- verifiable (พิสูจน์หรือทวนสอบได้)

Test Representatives

“Product A” หมายถึงผลิตภัณฑ์ที่จะใช้เป็นตัวแทนในการทำ Cleaning Validation
(1. *Develop Analytical Method*) ซึ่งอาจมีได้หลายผลิตภัณฑ์ ใน Equipment train เดียวกัน โดยมี criteria ในการเลือกคือ

- ตัวยาสำคัญมี *solubility* ต่ำ
- เป็นผลิตภัณฑ์ที่ล้างทำความสะอาดยาก
- เป็น *potent drugs*

(2. *Lowest MACO for Acceptance Criteria calculation*)

“Product B” หมายถึงผลิตภัณฑ์สมมติเพื่อเป็นตัวแทนในการคำนวณ residue ของ Product A โดยมี criteria ในการคัดเลือกคือ

- *smallest batch size*

Risk – Based Approach to CV Overview

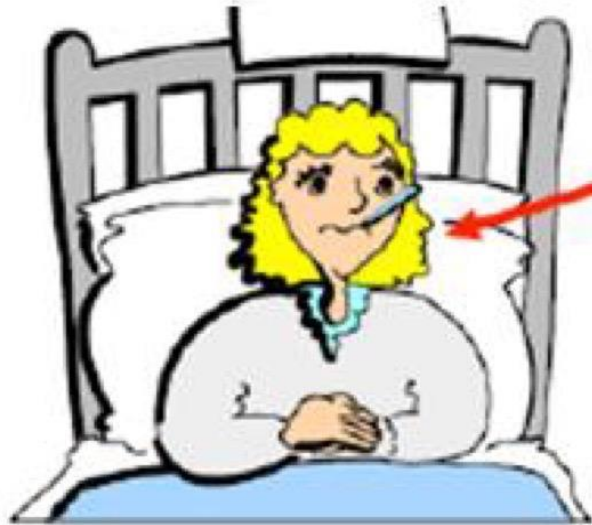
Risk-based approach to performing CV

- Bracketing approach to performing CV (i.e. via grouping and selecting for the worst case using 'worst case rating' procedure – see CEFIC 2000 on CV in API plants)
- Worst case approach to AL setting (lowest **MACO**) and sampling (product hardest to clean & area hardest to swab)

MACO : Maximum Allowable Carry Over

>> ปริมาณสูงสุดที่ยอมรับได้ของ Product A ที่ตกไปอยู่ที่ Product B

MACO : Maximum Allowable Carry Over
 >> ปริมาณสูงสุดที่ยอมรับได้ของ Product A
 ที่ตกไปอยู่ที่ Product B



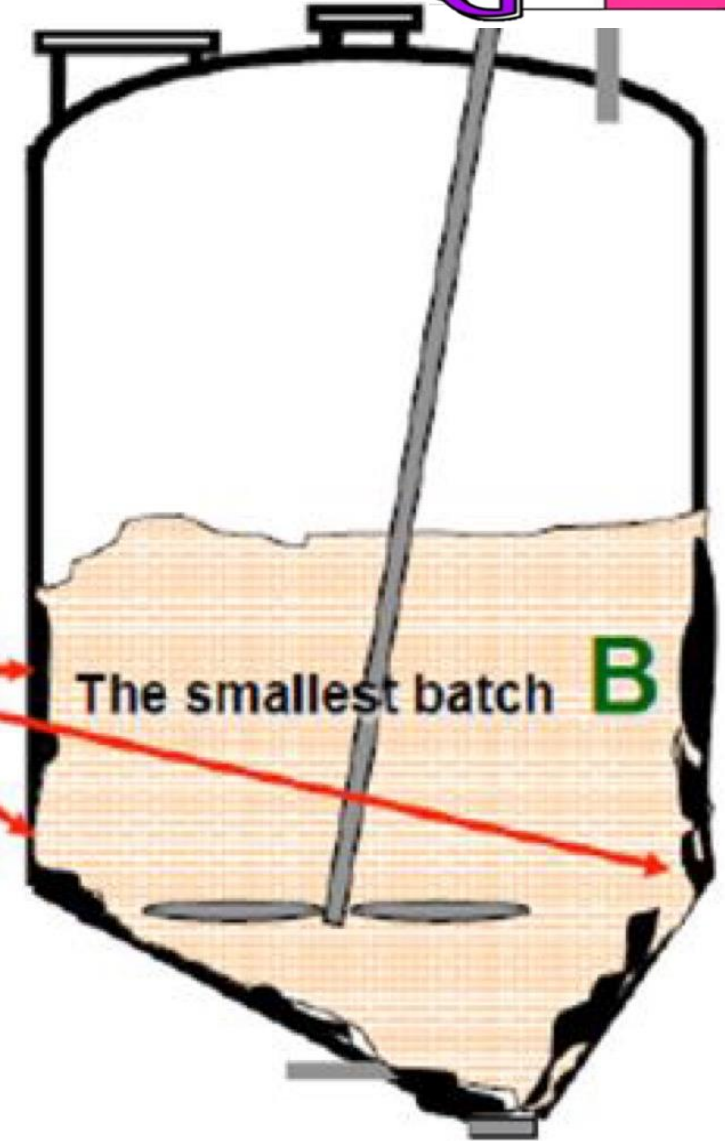
MACO

= Fraction of **a** in

The smallest batch **B**

Proportionality

คือ ppm



Risk – based approach to performing CV

1. Criteria for determining the **worst case** may include solubility, cleanability, toxicity, and potency.



Reference :
PIC/S : ANNEX 15 QUALIFICATION AND VALIDATION, 10.10 CLEANING VALIDATION

Risk – based approach to performing CV

Product	Score				Total score (SxCxPxI)
	Solubility	Cleanability	Potency	Toxicity	
Z1	4 (Sparingly soluble)	1 (Very easy)	1 (2000 mg/day)	3 (2404 mg/kg/day)	12
Z2	6 (Practically insoluble)	2 (Easy)	5 (25 mg/day)	3 (1000 mg/kg/day)	180
Z3	4 (Sparingly soluble)	3 (Medium)	4 (100 mg/day)	4 (192 mg/kg/day)	192
Z4	6 (Practically insoluble)	4 (Difficult)	2 (750 mg/day)	2 (5000 mg/kg/day)	96
Z5	4 (Sparingly soluble)	1 (Very easy)	5 (1.5 mg/day)	2 (10000 mg/kg/day)	40

Risk – based approach to performing CV

Product B \ Product A	MACO*** (mg./ batch)				
	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5
Z1	1234	1257	1236	7895	2871
Z2	999	789	350	639	4569
Z3	888	2364	8189	987	2236
Z4	555	1234	1235	897	6012
Z5	4569	2369	9427	777	893

Risk – based approach to performing CV

จากตารางทั้ง 2 สรุปได้ว่า Test Representative
ของการทำ Cleaning Validation ในครั้งนี้คือ

Z3 >> สำหรับพัฒนาวิธีวิเคราะห์ตัวยาสำคัญที่จะตรวจสอบหลังการล้าง

Z2 >> ค่า MACO ต่ำสุด เอาไปคำนวณ Acceptance Criteria ในการสรุปผล

Risk – based approach to performing CV

2. Risk-based approach to establishing cleaning validation (CV) acceptance limit

** MACO Calculation:

- (Therapeutic or medical) dose-based approach
- Toxicity-based approach
- Health-base approach

Establishing Cleaning Validation Acceptance Limit

Therapeutic or medical) Dose-based approach

1. Single Dose-Based Approach

$$\text{MACO} = \frac{\text{single therapeutic dose}_A * \text{min batch size}_B}{1000 * \text{max daily dose}_B}$$

2. Daily Dose-Based Approach

$$\text{MACO} = \frac{\text{min therapeutic daily dose}_A * \text{min batch size}_B}{1000 * \text{max daily dose}_B}$$

Establishing Cleaning Validation Acceptance Limit

Toxicity-based approach

$$\text{MACO} = \frac{\text{LD}_{50} * \text{BW} * 0.0005 * \text{min batch size}_B}{1000 * \text{max daily dose}_B}$$

ใช้ในการคำนวณ Acceptance Limit ได้ทั้ง “ปริมาณตัวยาสําคัญ”
และ “สารทำความสะอาด”

Establishing Cleaning Validation Acceptance Limit

Health-base approach

Abbreviation	Definition
ADE	Allowable (acceptable) Daily Exposure
PDE	Permitted Daily Exposure
ADI	Acceptable Daily Intake
NOEL	No effect observed
NOAEL	No Adverse Effect observed (The smallest does tested without any ADR observed)
LOEL	The smallest does tested with effect observed (Therapeutic dose)
LOAEL	The smallest does tested with ADR observed

Establishing Cleaning Validation Acceptance Limit

Health-base approach

$$\text{PDE} = \frac{\begin{matrix} \text{NOEL, NOAEL,} \\ \text{LOEL, LOAEL} \end{matrix} * \text{weight adjustment (50 kg)}}{F1 * F2 * F3 * F4 * F5}$$

$$\text{MACO} = \frac{\text{PDE}_A * \text{min batch size}_B}{\text{max daily dose}_B}$$

Establishing Cleaning Validation Acceptance Limit

$$AL = \frac{MACO(\text{mg / batch})}{SA(\text{cm}^2 / \text{batch})} = \frac{MACO(\text{mg})}{SA(\text{cm}^2)} \dots (\text{mg / cm}^2)$$

- AL: Acceptance limit (mg/cm²)
- MACO: Maximum allowable carryover (mg/batch), selected from the minimum of the limits from potency (dose), LD₅₀ and 10 ppm. approaches
- SA: Shared Surface area (cm²/batch)

Product	Min Therapeutic Dose (mg)	Batch Size (Kg)	Max Daily Dose (mg)	LD ₅₀ (mg/kg)
JJ	100	50, 100	1000	2000
MM	20	100	540	5000
KK	250	100, 200	1800	3000

สมมติให้ KK คือ Product B และกำหนดให้ใช้ BW = 50kg.

1. จงคำนวณค่า MACO (Dose-based & Toxic Based)
2. กำหนดให้ Share surface area ของ Equipment = 100,000 cm²
 ดังนั้นค่า Acceptance limit ของ CV ครั้งนี้คือเท่าไร
3. จากการ Swab ค่าที่ได้จากการวิเคราะห์เท่ากับ 0.0004 mg/cm²
 และค่า Recovery = 70% ดังนั้นค่าที่ได้จากการ Swab ที่แท้จริงคือเท่าไร



Establishing Cleaning Validation Acceptance Limit

Limit of Microbial residue

- Generate based on product specification
- The limit must be less than the product spec.
- General guideline
 - swab : $\leq 1-2 \text{ cfu / cm}^2$
 - rinse (PW) : $< 100 \text{ cfu / ml}$
 - rinse (WFI) : $< 10 \text{ cfu / 100 ml}$
- Endotoxin limit : NMT 0.25 EU/ml

