



Cleaning Validation



1

1



Outline

- Introduction
- Cleaning mechanism - Cleaning agents -Cleaning methods
- Sampling techniques - Recovery studies
- Grouping strategies
- Analysis and Acceptance criteria



2

2

Introduction



- **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 validation เพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการทำความสะอาดมีประสิทธิภาพและไม่เกิด contamination ซึ่งก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้บริโภคได้
- นอกจากนี้ยังเป็นข้อกำหนดใน PIC/S GMP และ WHO ว่าจำเป็นต้องมี cleaning validation
- Type of contamination
 - Physical contamination เศษโลหะ เศษผ้า
 - Chemical contamination ตัวยาสำคัญ สารทำความสะอาด
 - Microbiological contamination การปนเปื้อนเชื้อ



3

3

Introduction (cont.)



- General Approach
 - For similar products and processes, selecting a representative range “Grouping/Bracketing” is okay.
 - Can do single “worst case”, if critical issues are considered.
 - Typically, 3 successful consecutive applications of the cleaning procedure are accepted, and testing until clean is not an alternative to validation.
 - The only cleaning process for the product contact surface of equipment needs to be validated
 - Batch-to-batch production is not necessary to clean after each batch. However, cleaning intervals and methods should be determined.
 - Dedicated equipment for:
 - Products which are difficult to clean
 - Equipment which is difficult to clean
 - Products with a high safety risk for example biologicals or high potency drugs



4

4

Cleaning mechanism



- กลไกการทำความสะอาด มี 6 ประเภท
 - Solubility/solubilizer เลือกใช้สารทำความสะอาดที่สามารถละลายสิ่งสกปรกออกได้
 - Wetting agent
 - Emulsification & dispersion ในการล้างทำความสะอาดยาที่เป็น oil
 - Hydrolysis ใส่สารเข้าไป hydrolysis ยา
 - Oxidation
 - Chelation



5

5

Cleaning agent



- Cleaning agent มี 5 ประเภท
 - น้ำ เป็นตัวทำละลาย
 - Commodity chemicals สารที่ใช้ตามบ้านเรือน ที่นิยมใช้ในโรงงาน เช่น Teepol
 - Formulated cleaners น้ำยาล้างเฉพาะ
 - Organic solvents ใช้ล้างยาที่ไม่ละลายน้ำ
 - Antimicrobial agents ใช้ล้างท่อที่เกิด biofilm
- การเลือก Cleaning Agents สารทำความสะอาดที่ดีควรมีคุณสมบัติดังนี้
 - ไม่กัดกร่อนผิวหน้าเครื่องมือ
 - ไม่เป็นอันตรายหรือเป็นพิษต่อคน
 - ไม่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม
 - ละลายน้ำดี และชะล้างออก (rinse) ได้ง่าย
 - สามารถละลายหรือแขวนตะกอนสารตกค้างหรือสารปนเปื้อนที่ต้องการกำจัดและหลังจากการล้างออกแล้วไม่เหลือคราบใดๆไว้



6

6

Cleaning method



- Hold-time for cleaning validation
 - Clean hold time ระยะเวลาที่สามารถเก็บเครื่องมือหลังจากที่ล้างทำความสะอาดเสร็จแล้ว แล้วยังคงความสะอาดไว้ได้
 - Dirty hold time ระยะเวลาที่สามารถทิ้งเครื่องมือหลังจากที่ผลิตเสร็จแล้วแต่ยังไม่ล้าง โดยไม่ทำให้เครื่องมือนั้นล้างยากขึ้น
- Cleaning selection process
 - Manual cleaning
 - Clean-out-place (COP) ถอดชิ้นส่วนเครื่องมือผลิต เพื่อนำไปล้าง
 - Clean-in-place (CIP) การล้างอัตโนมัติภายในตัวเครื่อง



7

7

Cleaning method (cont.)



- ขั้นตอนการทำความสะอาดมี 4 ขั้นตอนใหญ่ ๆ
 - Vacuum or prerinse เพื่อกำจัดฝุ่นผงออกก่อน นิยมใช้วิธีดูดฝุ่น
 - Wash with cleaning solution ล้างด้วยสารทำความสะอาด
 - Rinse ล้างด้วยน้ำสะอาด
 - Dry ทำให้แห้ง
- Critical process parameters (CPP) and Critical quality attributes (CQA)

Critical process parameters "TACT"	Critical quality attributes
Time - Dirty & Clean hold time	Visual detection or limits
- Duration of cleaning process	Cleaning agent residues
Action - Flow rate of the cleaning stream	Product residues
- Pressure of the cleaning stream	Microbial residue limits
Concentration - Cleaning agent concentration	Drying
Temperature - Temperature of washing solution	



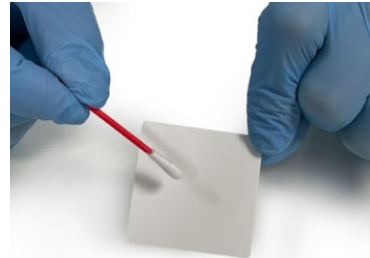
8

8

Cleaning method (cont.)



- Cleaning development steps ขั้นตอนในการพัฒนาวิธีการทำความสะอาด
 - Process and cleaner evaluation (PACE) studies
 - Lab scale
 - ทำการทดลองเขียน SOP
 - จากนั้นเอาตัวอย่างแผ่นเครื่องมือ (Coupon) ที่เปื้อนตำรับ (soil) มาล้าง แล้วประเมินว่าสะอาดไหม
 - Worst case soiling material assessment:
 - มีการทำ test ว่า soil ที่ล้างยากที่สุดใช้ detergent ตัวไหนล้างแล้วสะอาด ใช้วิธีไหนในการล้าง
 - Swab/rinse design of equipment (DOE) recovery:
 - ศึกษา recovery ในการ swab/rinse เพื่อให้ได้วิธี swab/rinse ที่ให้ recovery ดี
 - Material of product contact (MOPC) assessment:
 - ศึกษาผิวหน้าของวัสดุเครื่องจักรของเรา
 - Cleaning characterization studies



9

9

Sampling techniques



- Indirect
 - Visual inspection
 - ใช้สายตาในการตรวจดูว่าเครื่องมือสะอาดหรือไม่
 - ปัจจัยที่มีผลต่อการดูด้วยตา เช่น มุมและระยะห่างที่มอง ความแห้งของพื้นผิว แสง
 - Other i.e. RAMAN
- Rinse
 - Advantages
 - ง่าย ไม่ต้องอาศัยเทคนิคขั้นสูง
 - ใช้สุ่มได้ทั้ง ตัวยา excipients สารทำความสะอาด
 - สามารถใช้กับเครื่องมือที่พื้นผิวเยอะได้
 - Limitations
 - ลด sensitivity ของ test ได้ (ยังใช้ปริมาณน้ำเยอะ ยิ่งลด sensitivity)
 - ถ้ายาหรือสารช่วยไม่ละลายน้ำ มีโอกาสที่จะไม่เป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneous)
 - ไม่สามารถระบุพื้นที่ที่ล้างไม่สะอาดได้



10

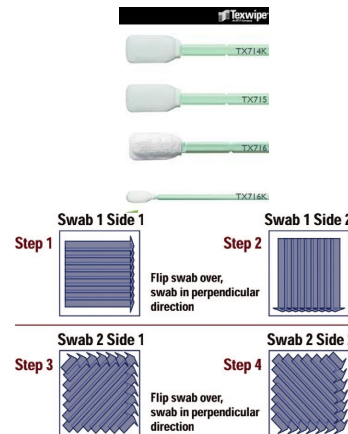
10

Sampling techniques (cont.)



Swab

- ใช้ polyester swab ในการ swab พื้นผิว อาจมีการชุบน้ำ หรือ ตัวทำละลายอื่น ๆ เพื่อช่วยในการเอา contaminant ออกมา
- Advantages
 - กลไกในการเอา contaminant ออกมามีทั้ง physical และ dissolve
 - ประหยัด
 - สามารถสุ่มแค่บางพื้นที่ได้
 - ตรวจได้ทั้ง chemical และ microbiological contamination
- Limitations
 - อาจทำให้มี fiber ตกค้างบนพื้นผิวได้
 - สุ่มในพื้นที่แคบ ซอก ของเครื่องมือผลิตยา
- Placebo sampling
 - ใช้ placebo แทน solvent ในการเอา contaminant ออกมา
- หมายเหตุ การสุ่มเพื่อหาเชื้อและ endotoxin
 - Rinse technique ต้องใช้ purified water หรือ WFI ในการสุ่ม
 - Swab ต้องใช้ sterile swab และ sterile solution เช่นกัน



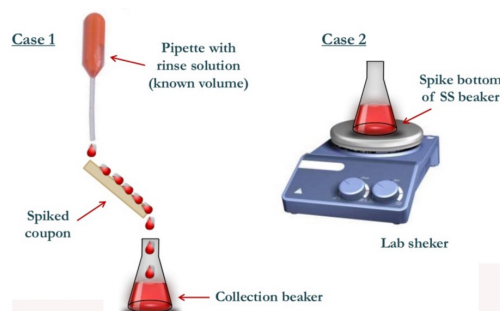
11

11

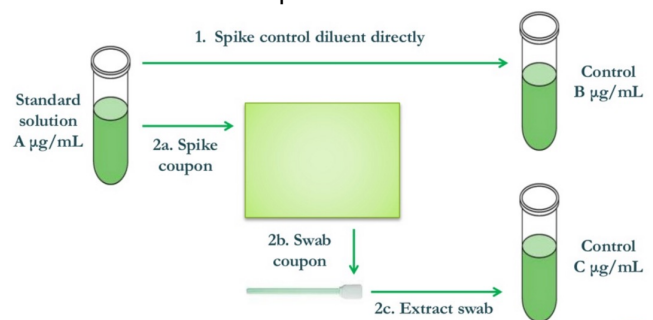
Recovery studies



- ทำการศึกษาโดยใช้ coupon
- Rinse technique



Swab technique



- ควรทำที่ความเข้มข้น 3 ความเข้มข้น โดยแต่ละความเข้มข้นทำ 3 ซ้ำ



12

12

Recovery studies



- Rinse volume = $\frac{L_1 \times \text{ESA}}{\text{anticipated rinse conc.}}$
 - L_1 คือ acceptance limit (mg/cm^2)
 - ESA (equipment surface area) คือ พื้นที่ผิวของเครื่องมือ (cm^2)
 - Anticipated rinse conc. คือ ความเข้มข้นที่เราต้องการ (มากกว่า LOQ ของวิธีวิเคราะห์) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
 - ระวังหน่วยเวลาคำนวณ

ตัวอย่าง จงหาปริมาตรตัวทำละลายที่ใช้ในการล้าง contaminant ออกจากเครื่องมือที่มีพื้นผิว 17.60 cm^2 เพื่อให้ได้ความเข้มข้น $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ โดยมี acceptance limit เท่ากับ $0.63 \text{ mg}/\text{cm}^2$

แปลงหน่วยก่อน $10 \mu\text{g}/\text{mL} = 0.01 \text{ mg}/\text{mL}$

$$\begin{aligned}\text{Rinse volume} &= \frac{0.63 \text{ mg}/\text{cm}^2 \times 17.60 \text{ cm}^2}{0.01 \text{ mg}/\text{mL}} \\ &= 1108.80 \text{ mL} = 1.11 \text{ L}\end{aligned}$$



13

13

Recovery studies (cont.)



- Recovery test
 - $\% \text{Recovery} = \frac{\text{amount detected}}{\text{amount spiked}} \times 100$
 - $\% \text{Recovery} < 50\%$ ควรปรับปรุงวิธีการ sampling
 - $\% \text{Recovery} > 50\%$ พอรับได้
 - $\% \text{Recovery} > 80\%$ ดี
 - $\% \text{Recovery}$ ควรนำไปคำนวณผลจากการวิเคราะห์ หรือ คำนวณกับ acceptance limit

ตัวอย่าง จาก recovery studies พบว่า ได้ $\% \text{recovery} = 80\%$ ถ้าผลจากการวิเคราะห์ได้ 2 ppm แล้ว actual analytical = _____

$$\text{actual analytical} = \frac{2}{0.8} = 2.5 \text{ ppm}$$



14

14

Grouping strategies

- จัดกลุ่มเพื่อเลือกมาทำ validation แคบางเครื่องมือ หรือบางตำรับ เพื่อลดจำนวนที่ต้องทำ validation
- การจัดกลุ่มขึ้นอยู่กับการประเมินความเสี่ยงของโรงงาน
- นิยมอยู่ 2 เทคนิค

- Group by product
 - Dosage form - Excipients เหมือนกัน
 - API toxicity ใกล้เคียงกัน
 - กระบวนการผลิต - การทำความสะอาดเหมือนกัน
 - เลือกตำรับที่ worst ที่สุดตาม risk assessment
- Group by equipment
 - ทำจากวัสดุเดียวกัน design คล้ายกัน
 - ทำหน้าที่ในการผลิตเหมือนกัน
 - Dirty hold time เท่ากัน
 - กระบวนการทำความสะอาดเหมือนกัน
 - เลือกพื้นที่สุ่ม เลือกจุดที่ประเมินแล้วว่า critical/worst และครบทุกด้านของพื้นผิวของเครื่อง

Example (Dietary Supplements)

Oral Dosage Form	Solubility (active)	Potency - RDA (mg)	Toxicity Oral LD50 (mg/kg)	Cleanability in Alkaline Detergent	Total RPN (SxPxTxQ)
Calcium	7 Practically Insoluble	1 800-1200	1 6450	2	14
Chromium	4 Not specified	5 0.050-0.200	2 100-400	2	80
Iron	3 Soluble	4 10-15	2 319	4	96
Magnesium	5 Slightly soluble	3 270-400	1 TD Lo 4722	2	30
Potassium	3 soluble	3 Not specified	1 7200	2	18
Selenium	7 Insoluble	5 0.200	3 4.8-7.0	2	210
Zinc	3 Soluble	4 10-15	1 5000	2	24

Copyright © 2012 STERIS Corporation. All Rights Reserved. CONFIDENTIAL and PROPRIETARY to STERIS Corporation.

15

15

Analysis and Acceptance criteria

- Analytical methods
 - ทุกวิธีที่นำมาวิเคราะห์ใน cleaning validation ต้องผ่านการทำ method validation มาแล้ว

Specific test method	Non-specific method
High performance liquid chromatography (HPLC)	Total organic carbon (TOC)
Thin layer chromatography (TLC)	pH
Enzyme immunoassay (ELISA)	Titration
Atomic absorption (AA)	Conductivity
FT-IR	Gravimetric

16

16

Analysis and Acceptance criteria (cont.)



- Acceptance criteria/Residue limits
 - Acceptable residue level (ARL) (ppm หรือ $\mu\text{g/mL}$) คือ ความเข้มข้นของยาตัวที่ผลิตก่อนหน้า (A) ที่ปนเปื้อนในยาตัวที่ผลิตถัดมา (B)
 1. Single dose-based approach
 - $$\text{ARL} = \frac{\text{Single therapeutic dose}_A \times \text{SF}}{\text{LDD}_B}$$
 - Single therapeutic dose คือ ปริมาณยาที่ผลิตก่อนหน้า (A) ที่กินต่อครั้ง
 - SF (safety factor) ส่วนมากใช้ 0.001
 - LDD (largest daily dose) คือ น้ำหนักเม็ด/ปริมาตรยาที่ผลิตถัดมา (B) ที่กินสูงสุดต่อวัน



17

17

Analysis and Acceptance criteria (cont.)



- Acceptance criteria/Residue limits
 - Acceptable residue level (ARL) (ppm หรือ $\mu\text{g/mL}$)
 2. Daily dose-based approach
 - $$\text{ARL} = \frac{\text{MDD}_A \times \text{SF}}{\text{LDD}_B}$$
 - MDD (minimum daily dose) คือ ปริมาณยาที่ผลิตก่อนหน้า (A) ที่กินต่ำที่สุดต่อวัน
 - SF (safety factor) ส่วนมากใช้ 0.001
 - LDD (largest daily dose) คือ น้ำหนักเม็ด/ปริมาตรยาที่ผลิตถัดมา (B) ที่กินสูงสุดต่อวัน



18

18

Analysis and Acceptance criteria (cont.)



- Acceptance criteria/Residue limits
 - Acceptable residue level (ARL) (ppm หรือ $\mu\text{g/mL}$)
 - 3. Toxicity-based approach
 - $\text{ARL} = \frac{\text{LD}_{50} \times \text{BW} \times 0.0005}{1000 \times \text{LDD}_B}$
 - LD_{50} คือ 50% Lethal dose ของยาหรือสารทำความสะอาดที่ตกค้าง
 - BW คือ น้ำหนักของคนที่รับประทานยาที่ผลิตถัดมา (B)
 - LDD (largest daily dose) คือ น้ำหนักเม็ด/ปริมาตรยาที่ผลิตถัดมา (B) ที่กินสูงสุดต่อวัน



19

19

Analysis and Acceptance criteria (cont.)



- Acceptance criteria/Residue limits
 - Acceptable residue level (ARL) (ppm หรือ $\mu\text{g/mL}$)
 - 4. Health-based approach
 - $\text{ARL} = \frac{\text{PDE}_A}{\text{LDD}_B}$ และ $\text{PDE}_A = \frac{\text{NOAEL/NOEL/LOAEL/LOEL} \times \text{Weight adjustment (50 kg)}}{F_1 \times F_2 \times F_3 \times F_4 \times F_5}$
 - PDE คือ permitted daily exposure ของยาตัวที่ผลิตก่อนหน้า (A)
 - NOAEL คือ No Observable Adverse Effect Level
 - NOEL คือ No Effect Observe Level
 - LOAEL คือ The smallest dose tested with ADR observed
 - LOEL คือ The smallest dose tested with effect observed
 - F_1 - F_5 คือ modifying factor



20

20

Analysis and Acceptance criteria (cont.)



- Acceptance criteria/Residue limits
 - Maximum allowance carry over (MACO or MAC) (mg)
 - $MACO = ARL \times MBS_B$
 - MBS_B (minimum batch size) คือขนาดการผลิตที่เล็กที่สุดของยาตัวที่ผลิตถัดมา (B)
 - Acceptance limit (AL) (mg/cm²)
 - $AL = \frac{MACO}{SSA}$
 - SSA (shared surface area) คือ พื้นที่ผิวทั้งหมดของเครื่องมือที่ใช้ในการผลิตยา



21

21

Analysis and Acceptance criteria (cont.)



• สูตรสูตร

Approach	ARL	MACO = $ARL \times MBS_B$	Acceptance limit
Single dose	$ARL = \frac{\text{Single therapeutic dose} \times SF}{LDD_B}$	$MACO = \frac{\text{Single therapeutic dose} \times SF \times MBS}{LDD_B}$	$AL = \frac{MACO}{SSA}$
Daily dose	$ARL = \frac{MDD_A \times SF}{LDD_B}$	$MACO = \frac{MDD_A \times SF \times MBS}{LDD_B}$	
Toxicity	$ARL = \frac{LD_{50} \times BW \times 0.0005}{1000 \times LDD_B}$	$MACO = \frac{LD_{50} \times BW \times 0.0005 \times MBS}{1000 \times LDD_B}$	
Health	$ARL = \frac{NOAEL/NOEL/LOAEL/LOEL \times \text{Weight adjustment (50 kg)}}{F_1 \times F_2 \times F_3 \times F_4 \times F_5 \times LDD_B}$	$MACO = \frac{NOAEL/NOEL/LOAEL/LOEL \times \text{Weight adjustment (50 kg)} \times MBS}{F_1 \times F_2 \times F_3 \times F_4 \times F_5 \times LDD_B}$	



22

22

Analysis and Acceptance criteria (cont.)



- เกณฑ์การยอมรับ
 - PHYSICAL - Visually clean (สารตกค้างมากกว่า 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ จะมองเห็นด้วยตาเปล่า)
 - CHEMICAL – MACO ที่ต่ำที่สุด
 - กรณีตัวอย่าง เช่น โรงงานผลิต A ไป B / A ไป C / B ไป A / B ไป C ถ้าค่า MACO จาก A ไป B ต่ำที่สุด จะกำหนดค่านั้นเป็นค่าในการทำ validation
 - แต่ถ้าค่า ARL ที่น้อยที่สุดยังมีค่ามากกว่า 10 ppm จะใช้ 10 ppm ไปคำนวณหาค่า MAC แทน
 - MICROBIOLOGICAL
 - เมื่อใช้วิธี swab ต้องไม่เกิน 1-2 cfu/cm²
 - เมื่อใช้วิธี rinsed ด้วย PW < 100 cfu/1 mL
 - เมื่อใช้วิธี rinsed ด้วย WFI < 10 cfu/100 mL
 - Endotoxin limit NMT 0.25 EU/mL



23

23

ตัวอย่างการคำนวณ



The cleaned drug product has a daily therapeutic dose of 100 mg of the active. If the next drug product to be manufactured in the same equipment has a batch size of 10 kg (10,000,000 mg), and the largest daily dose of 800 mg, then using a safety factor of 0.001, then calculation of MAC

$$\text{ARL} = \frac{\text{MDD}_A \times \text{SF}}{\text{LDD}_B} \quad \text{and} \quad \text{MACO} = \text{ARL} \times \text{MBSB}$$

$$\text{ARL} = \frac{100 \text{ mg} \times 0.001}{800 \text{ mg}} = 0.000125$$

$$\text{MACO} = 0.000125 \times 10,000,000 \text{ mg} = 1,250 \text{ mg}$$



24

24

ตัวอย่างการคำนวณ



- Product A has active at a level of 2000 $\mu\text{g/mL}$ and is dosed at 5 mL from 3-5 times daily. The minimum dose would be _____

$$\text{MDD} = 2000 \mu\text{g/mL} \times 5 \text{ mL/dose} \times 3 \text{ dose/day} = 30,000 \mu\text{g/day}$$

- If one also assumes that the product B is dosed at 5 mL from 2-4 times a day, then the maximum daily dose of product B would be _____

$$\text{LDD} = 5 \text{ mL/dose} \times 4 \text{ dose/day} = 20 \text{ mL/day}$$

- The acceptable residue level (ARL) would be _____

$$\text{ARL} = \frac{30,000 \mu\text{g/day} \times 0.001}{20 \text{ mL/day}} = 1.5 \mu\text{g/mL} = 1.5 \text{ ppm}$$

- Assume batch size subsequent product 200 L, MAC would be _____

$$\text{MAC} = 1.5 \mu\text{g/mL} \times (200 \times 10^3 \text{ mL}) = 300 \text{ mg}$$



25

25

Reference



- ซีทประกอบการเรียน

26

26