

Pomiar jakości powierzchni - parametr kwalifikacji urządzeń, który należy monitorować pod kątem wpływu na wyniki skuteczności procesów czyszczenia



Monika Wolańczyk
Starszy specjalista ds walidacji

Proces czyszczenia urządzeń opisywany w procedurach/instrukcjach czyszczenia posiada ustalone parametry oraz zakresy ich dopuszczalnych wartości, które podlegają walidacji. Czynnikiem tych jest kilka i w zależności od rodzaju zanieczyszczenia (S-soil) muszą być dostosowane co najmniej do rozpuszczalności, łatwości usuwania, toksyczności i siły działania substancji aktywnej oraz substancji pomocniczych produktu leczniczego wytwarzanego na linii produkcyjnej (pkt 10.10, aneks 15 Kwalifikacja i walidacja).

10.10. Przy zastosowaniu strategii najgorszego przypadku należy naukowo uzasadnić wybór produktu zastosowanego do walidacji czyszczenia i ocenić wpływ każdego nowo wprowadzanego produktu do obszaru wytwarzania. Kryteria wyboru najgorszego przypadku mogą uwzględniać: rozpuszczalność, łatwość usuwania, toksyczność i moc.

Parametry procesu czyszczenia są zróżnicowane. Do najczęściej spotykanych w procesach czyszczenia i uwzględnianych podczas opracowywania procedur/instrukcji czyszczenia zaliczamy m.in.:

- temperaturę wody, pary czystej (T),
- czasy etapów procesu czyszczenia, m.in. płukania (t),
- aktywność chemiczną środków (C) i czynników chemicznych dotyczących ich stężenia, rodzaju, odczynu pH,
- aktywność mechaniczną (A) dotyczącą szybkości mieszania, rodzaju przepływu medium,
- rodzaj zanieczyszczenia S¹ (soil),
- powierzchnię S² (surfes) w znaczeniu jej gładkości, a co za tym idzie jej wymywalności i adhezji.



Schemat parametrów branych pod uwagę w procesach czyszczenia:

W fazie badawczo-rozwojowej procesu czyszczenia rozpoczyna się rejestrowanie danych pozwalających na ustalenie i potwierdzenie badaniami korelacji pomiędzy wyżej wymienionymi parametrami. Wchodzą one między sobą w zależności od produktów wytwarzanych na danej linii w różne korelacje dodatnie lub ujemne, bądź pozostają bez wpływu. Działania te należy podjąć, aby być w zgodzie z poniższym punktem (pkt 10.5, aneks 15 Kwalifikacja i Walidacja, rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania):

10.5. Dla wszystkich procesów czyszczenia należy przeprowadzić ocenę, mającą na celu określenie wpływu zmiennych czynników na skuteczność i wynik czyszczenia, np. personelu, szczegółowości zapisów procedur dotyczących m.in. czasu płukania. W przypadku zidentyfikowania zmiennych czynników w badaniach walidacji czyszczenia należy zastosować najgorszy przypadek.

Wytwórca farmaceutyczny jest zobowiązany do rejestrowania parametrów w zapisach z procesu czyszczenia, tak aby zgromadzone dane pozwalały na potwierdzenie prawidłowej efektywności stosowanych procedur czyszczenia. Parametry, które należy rejestrować, powinny wynikać z oceny ryzyka odpowiednio do przyjętej strategii kontroli procesu czyszczenia.

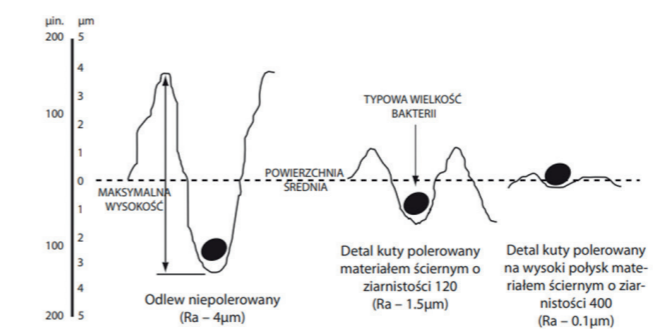
Monitorowanie ich wartości, w tym czystości mikrobiologicznej, zapewnia kontrolę i zapobiega obniżeniu jakości produktu leczniczego wytwarzanego na danych urządzeniach linii produkcyjnej.

Zał. 2 Rozdział 5 Produkcja Środki techniczne

- zaprojektowanie procesu wytwarzania, pomieszczeń i sprzętu, w taki sposób aby zminimalizować możliwości zanieczyszczenia krzyżowego w trakcie przetwarzania, konserwacji i czyszczenia;
- stosowanie urządzeń, które są tak zaprojektowane, aby były łatwe do czyszczenia;

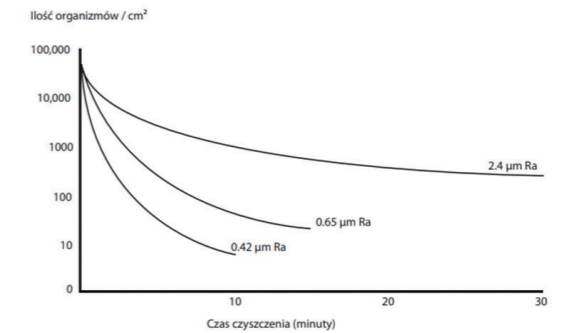
Wybór materiału do budowy mieszalników procesowych

Konstrukcja urządzeń oraz zaworów musi zapewnić integralność całego systemu wytwarzania i być łatwa do czyszczenia lub sterylizacji. Gładka powierzchnia i odpowiednia budowa zaworów wpływają na skuteczność i szybkość procesów czyszczenia lub sterylizacji. Wynika to z proporcji mikroporowatości powierzchni w odniesieniu do typowej wielkości bakterii w skali mikro przedstawionej na rys 1.



Potwierdzeniem wagi tego parametru jest rejestrowany wpływ jakości powierzchni na parametry procesowe czyszczenia zaobserwowany dla zależności ilości identyfikowanych po czyszczeniu

organizmów bakteryjnych na cm² powierzchni w odniesieniu do czasu czyszczenia podanego w minutach (rys. 2).



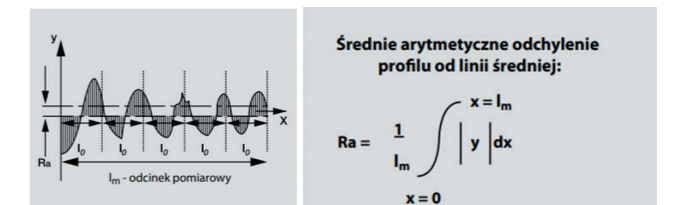
Im bardziej chropowata powierzchnia, tym bardziej wydłuża się czas procesu czyszczenia i obniża jego skuteczność w usuwaniu mikroorganizmów.

Jakość powierzchni, w tym zaworów ze stali szlachetnej wbudowanych, w liniach aseptycznych:

- ma za zadanie zmniejszać przyczepność produktu do wewnętrznej powierzchni;
- w procesie Clean in Place (CIP) ulegać szybkiemu czyszczeniu;
- nie może być wadliwa na całej powierzchni.

Z zewnątrz zawory na swojej powierzchni również nie powinny posiadać zbyt wielu wierzchołków lub wgłębień, aby ich polerowane powierzchnie były łatwe do wyczyszczenia i kompaktowo połączone z przewodem rurociągu.

Metodą najbardziej rozpowszechnioną do oceny jakości powierzchni elementów ze stali jest badanie parametru Ra – chropowatości średniej za pomocą elektronicznych przyrządów pomiarowych. Parametr Ra jest wartością średnią wszystkich wartości bezwzględnych odległości zarysu chropowatości R od linii średniej długości odcinka pomiarowego (rys. 2, ramka 1).



W kwalifikacji linii wytwarzania powinniśmy mieć stosowny certyfikat poświadczający spełnianie wymaganego parametru Ra w oparciu o pomiary dokonane w wybranych punktach, a szczególnie te kontaktujące się bezpośrednio z produktem i medium czyszczącym.

Chciałabym zwrócić uwagę na fakt, że parametr ten spełniany w momencie kwalifikacji może z czasem ulegać zmianom negatywnie wpływającym na skuteczność procesów czyszczenia.

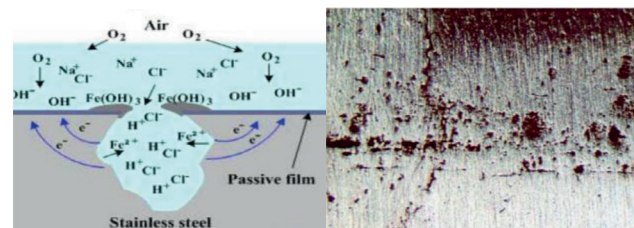
Przyczyny powstawania zarysowań mają swoje źródło w samych procesach wytwarzania ze względu na bezpośredni kontakt składników produktów z powierzchnią urządzeń odpowiednio do częstotliwości wytwarzania produktów mogących negatywnie wpłynąć na gładkość powierzchni. Produkcja niesterylna, np. takich postaci leków jak pasty, pudry, zawiesiny, ma niestety z czasem negatywny wpływ na powierzchnie urządzeń.

Również w podczas procesów czyszczenia kontakt ze sprzętem pomocniczym używanym w czyszczeniu półautomatycznym i ręcznym powinien podlegać regularnym przeglądom, gdyż pod wpływem środków myjąco-dezynfekujących włókna szczotek potrafią utracić swoją elastyczność i porysować myte elementy. W pewnym stopniu zapobiega temu używanie zmywarek przemysłowych do elementów urządzeń, które można wymontować, ale tu mogą mieć negatywny wpływ wysoka temperatura i działanie nieoptymalnie dobranych środków czyszczących przyspieszających korozję.

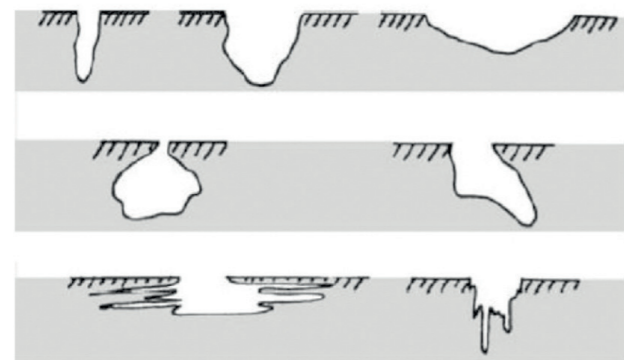
Stosowane środki w procesach czyszczenia powinny być sprawdzane pod kątem stężenia, pH i obecności w składzie związków przyspieszających procesy korozji, aby przyjąć optymalne rozwiązanie w doborze ich aktywności chemicznej i parametrów czyszczenia. Wymaga to prac badawczo-rozwojowych z użyciem kuponów ze stali, z jakiej wykonane są urządzenia, aby ustalić jakie wartości wyżej wymienionych parametrów zapewniają, że powierzchnia najdłużej zachowuje swoją odporność i gładkość.

Chodzi tu o występowanie tzw. korozji wżerowej w wyniku elektrochemicznego procesu oksydacyjno-redukcyjnego, który występuje w przypadku uszkodzenia warstwy pasywacyjnej.

Kontakt z chlorkami może powodować miejscową korozję w postaci wgłębień i plam, jak przedstawia to poniższy schemat i fotografia:



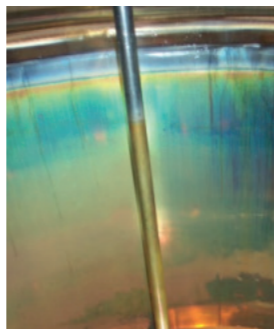
Korozja wżerowa przybiera różne kształty, które zostały przedstawione na rysunku 3 poniżej:



Gdy mikrobiologiczny monitoring wyraźnie zaczyna wskazywać na trend wzrostowy, a ustalone procesy czyszczenia tracą na skuteczności, **nie zawsze przyczyną bezpośrednią jest powstawanie oporności szczepów bakteryjnych na środki dezynfekujące.**

Przyczyną prawdopodobną może być zwiększenie chropowatości powierzchni urządzeń i zaworów w miarę upływu czasu podczas używania linii produkcyjnych i wytworzenie tzw. rózu na urządzeniach i w przewodach.

3.39 Urządzenia produkcyjne nie powinny stwarzać zagrożenia dla produktów leczniczych. Części urządzeń produkcyjnych, które mają bezpośredni kontakt z produktem, nie mogą z nim reagować, ani niczego absorbować bądź wydzielać, w stopniu mogącym wpływać na jakość produktu i tym samym stwarzać zagrożenie.



Jak unikać i spowolnić efekt odkładania się tzw. rózu (roudge) na powierzchni:

1. Należy od dostawcy wymagać w specyfikacji urządzenia potwierdzenia certyfikatem składu stali nierdzewnej – 316L z dodatkiem niklu (Ni) poprawiającego stabilność warstwy pasywnej oraz molibdenu (Mo) zwiększającego odporność na mikrowżery. Wybrać ten typ stali nierdzewnej ze względu na odporność na emisję do medium lub produktu zanieczyszczeń i zadbać o prawidłowe wypolerowanie powierzchni potwierdzone certyfikatem badań współczynnika chropowatości Ra.
2. Projektując powierzchnię urządzeń i rurociągów, należy uwzględnić wymagania związane z materiałami konstrukcyjnymi, chropowatością, długością rurociągów bez martwych odgałęzień, odpowiednim kątem nachylenia rur i zaworów, aby zapewnić skuteczne czyszczenie i dezynfekcję.
3. Stosować procedury czyszczenia o zwalidowanej skuteczności do usuwania pozostałości po procesie wytwarzania z uwzględnieniem optymalnej częstotliwości sanityzacji oraz pasywacji.
4. Kontrolować wizualnie i przeprowadzać test tzw. białej rękawiczki, pozwalający stwierdzić organoleptycznie możliwości powstania i zwiększania chropowatości powierzchni w urządzeniach procesowych.
5. Unikać kontaktu powierzchni z halogenkami, utleniającymi czynnikami chemicznymi przy ekstremalnych wartościach pH substancji, produktów czy produktów, jeśli tylko procesy to umożliwiają.
6. Zwrócić szczególną uwagę na oddziaływania wysokiej temperatury oraz pary wodnej.

Zastosowanie stali o nieodpowiednim składzie i jakości z wadami powierzchni, niewłaściwym spawaniem i/lub nieodpowiednią pasywacją oraz występowaniem nieusuniętych w procesie czyszczenia pozostałości przyspiesza utratę gładkości powierzchni.

3.36 Urządzenia produkcyjne powinny być tak zaprojektowane, aby można je było łatwo i dokładnie czyścić. Urządzenia produkcyjne są czyszczone według szczegółowych pisemnych instrukcji i przechowywane w stanie czystym i suchym.

Sposób na gładką powierzchnię – polerowanie elektrolityczne

Polerowanie elektrolityczne usuwa ostre krawędzie, rozwarstwienia i inne wady materiałowe. Pozwala uzyskać poprawę jakości

nawet o 50%, ponieważ uzyskiwana powierzchnia jest w dużym stopniu jednorodna. Nie będą na niej powstawać ogniska korozyjne, gdyż na nierdzewnej powierzchni usunięte zostały różnice galwaniczne spowodowane przez naprężenia wynikające z polerowania mechanicznego. Metoda elektrolityczna pozwala na usuwanie metalu bez tworzenia zatarć i pofałdowań ze względu na wyższe natężenie prądu nad wystającymi fragmentami – następuje wygładzenie i zaokrąglenie zarysu powierzchni. W ten sposób powierzchnia podlegająca czyszczeniu i/lub sterylizacji zostaje znacząco zmniejszona, co poprawia czas i skuteczność tych procesów.

Metoda ta nadaje się również jako sposób usuwania tzw. rózu z powierzchni przed pasywacją.

Podsumowanie

W specyfikacji URS należy zadbać o umieszczenie parametrów chropowatości powierzchni urządzeń i pojemników procesowych, oraz w specyfikacjach URS dla systemów pomocniczych wody, pary, systemów czyszczenia automatycznego – Clean in Place (CIP). Ważne, by pamiętać również o wyspecyfikowaniu i prawidłowym wyborze stali nierdzewnej 316L, a w ramach odbiorów FAT, SAT i kwalifikacji potwierdzić te parametry.

W fazie kwalifikacji OQ przeprowadzić pasywację i procedurę czyszczenia opracowaną w fazie badawczo-rozwojowej lub potwierdzić skuteczność stosowanej już dla tego typu urządzeń.

Przeprowadzić próby i badania na potrzeby opracowania strategii konserwacji stali nierdzewnej, ustalając metodą kuponową okres od 6 do 12 miesięcy jej odporności na warunki podczas prowadzonych procesów.

Wybrać i zastosować optymalną metodę usuwania osadu z powierzchni (mechaniczną, elektrochemiczną lub chemiczną) i wykonać pasywację oraz potwierdzić skuteczność tych działań odpowiednimi badaniami.

Rezygnacja z tych wymagań naraża na brak zgodności z wymaganiami prawnymi Dobrej Praktyki Wytwarzania (aneks 15, zał. 2, rozdz. 3 i 5), odnoszącymi się do kwalifikacji i walidacji oraz procesów produkcji i linii produkcyjnych w zakresie zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym.

Przekłada się też to na zwiększenie kosztów wytwarzania wynikających z nieplanowanych przestojów na skutek stwierdzonych odchyłeń czystości mikrobiologicznej, wyższych kosztów wynikających z wydłużenia czasu czyszczenia i większego zużycia mediów, a przy braku monitorowania czystości mikrobiologicznej możliwymi stratami z powodu wytworzenia złej jakości produktu oraz skrócenia czasu przydatności do produkcji urządzenia. ■

Bibliografia

1. Sauders_hck_pl.pdf www.npi.com.pl/.
2. Figure 3 – uploaded by Rana Afif Majed Anaee Oct 2016, https://www.researchgate.net/figure/Different-shapes-of-corrosion-pits_fig3_311678132/.

XXXXXX
1/2