

Validierung  
als praktisches Beispiel der  
Reinigungsvalidierung  
eines pharmazeutischen  
Herstellungsbetriebes

# Wozu eine Reinigungsvalidierung?



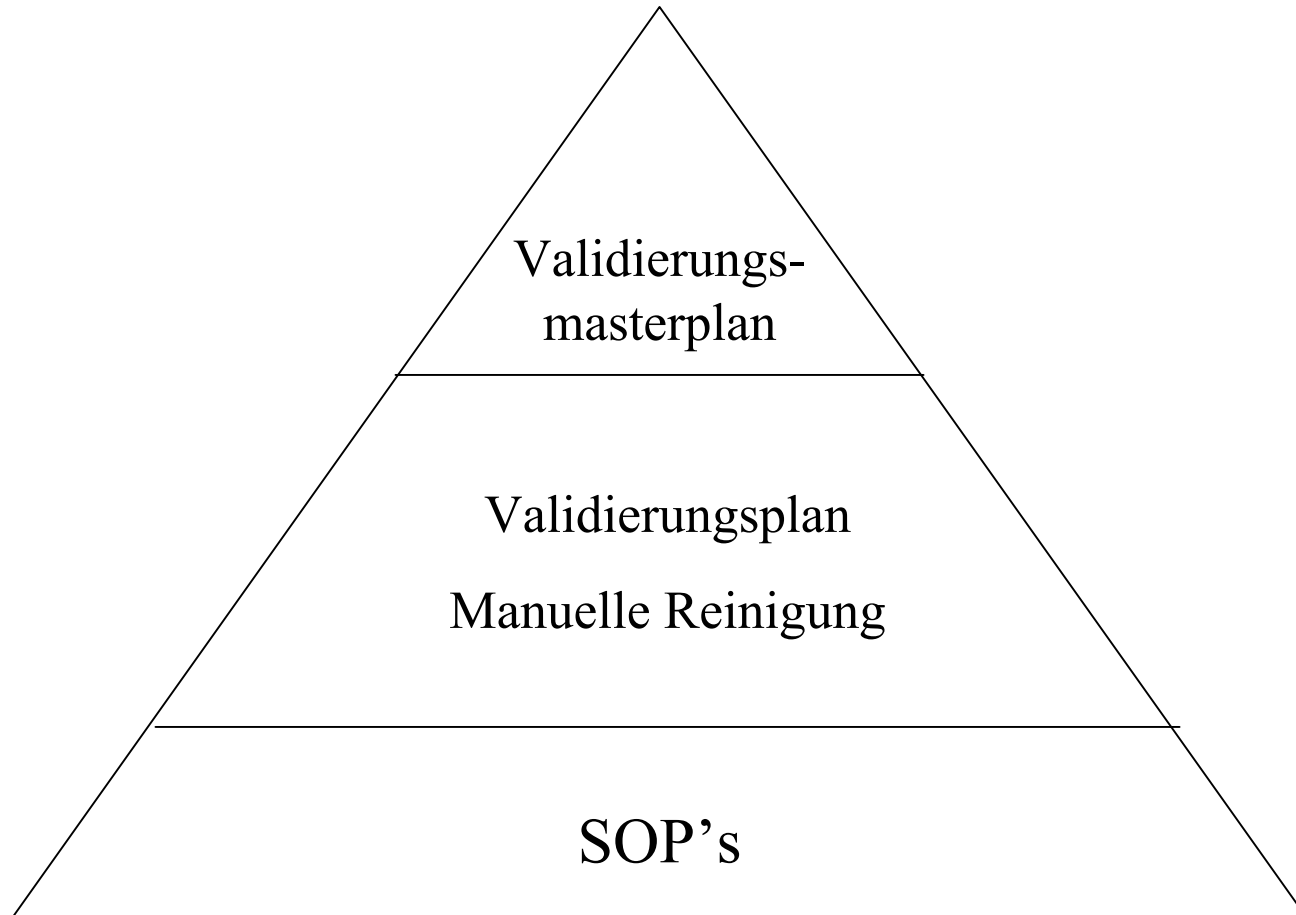
- Pharmazeutische Hersteller unterliegen landesspezifischen und international geltenden Richtlinien, Gesetzen und Regelwerken

→ **GMP**

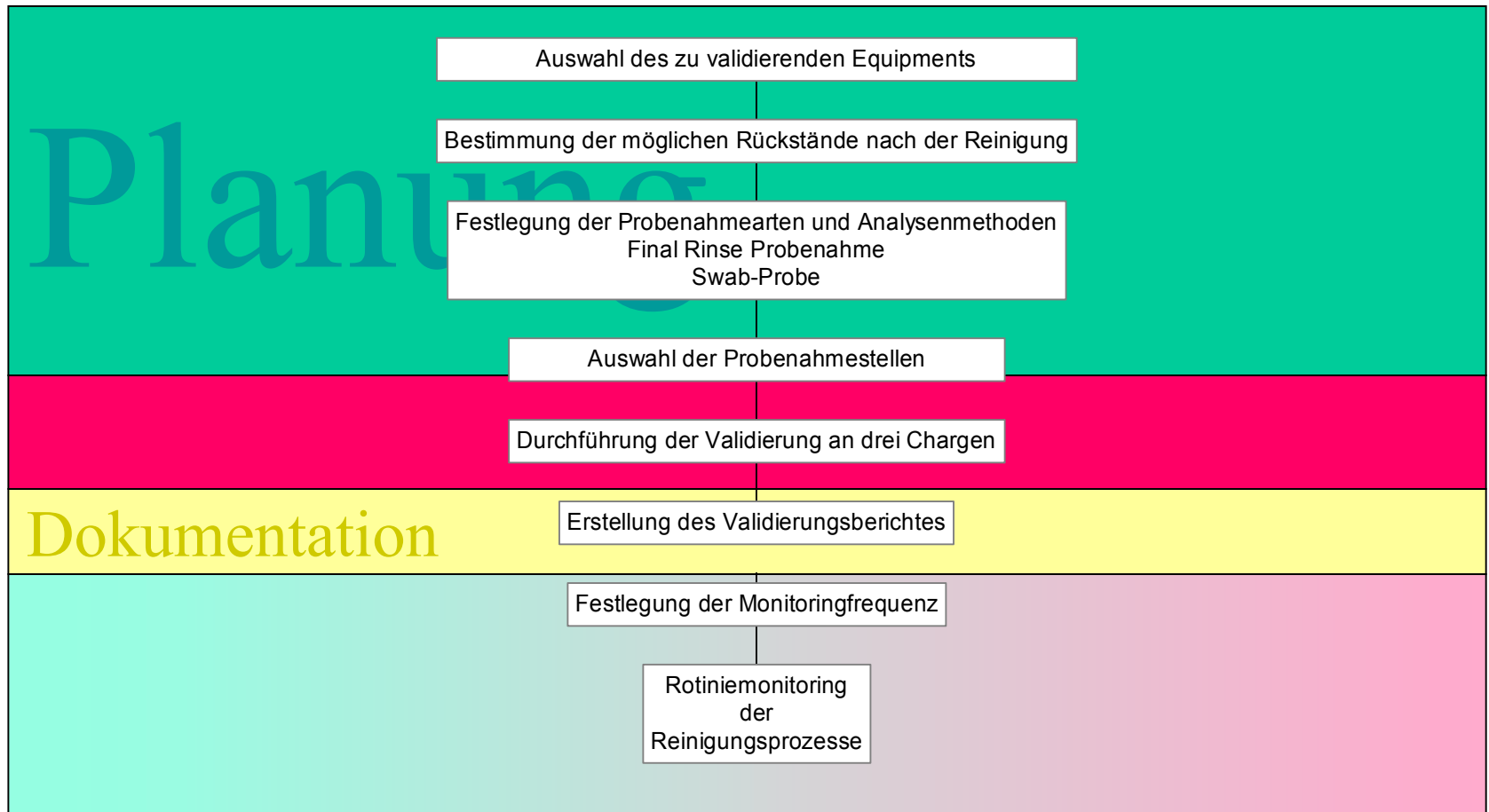
# Good Manufacturing Practice

Dokumentierter Nachweis,  
dass das Reinigungsprozedere  
reproduzierbar ist und immer den  
verlangten Reinigungsgrad erzielt

# Dokumente



# Ablauf der Validierung



# Auswahl des zu validierenden Equipments

Was soll validiert werden?

- Manuelle Reinigung
- Automatisierte (CIP) Reinigung

Die Reinigung muss sicherstellen,  
dass unabhängig vom  
Folgeprodukt das Vorprodukt in  
ausreichendem Maße entfernt  
wurde.

# Bestimmung der möglichen Rückstände und Grenzwerte dieser

- **Produkt Rückstände** (“worst-case-”Substanz)
  - Gefahr der Kreuzkontamination bei Chargenwechsel !
- **Mikrobiologische Verunreinigungen** (Endotoxine, Keime allgemein)
- **Rückstände des Reinigungsmittels**
  - oft mittels TOC-Analyse, Leitfähigkeitsmessungen bestimmt



# Festlegung der Probenahmearten

- Final Rinse Probenahme:
  - letztes Spülwasser wird analysiert
    - einfache, gute Methode um leicht wasserlösliche Substanzen nachzuweisen (Reinigungsmittelrückstände)
- Swab-Probenahme:
  - Wischtest
    - aufwendiger - validierbarkeit!
    - findet Anwendung bei schlecht wasserlöslichen Substanzen z.B. Proteinrückstände bei Blutplasma verarbeitenden Betrieben

# Einflussfaktoren auf die Validierung des Swab Tests

- Bediener selbst (Qualifizierung, Schulungen)
- Wischfläche
- Wischstelle (immer kritische Stellen auswählen - worst case)

*Reproduzierbarkeit*

deshalb SOP's erstellen

# Auswahl der Probenahmestellen

- Feldstudien:
    - leicht erreichbare Stellen
    - schwer zugängliche, kritische “hard to clean” Stellen
  - Statistischer Vergleich der erhaltenen Rückstandskonzentrationen
  - Auswahl einer reduzierten Anzahl an Probenahmestellen für Validierung möglich
- Kostensparnis-

# Durchführung der Validierung

- Testung der Effizienz der Reinigung unter verschärften Bedingungen
  - z.B. Verkürzung des Laugenspülschritts
  - Verringerung der Spülmenge
  - Einbau von Standzeiten zwischen Produktionsende und Beginn der Reinigung
- Durchführung an drei aufeinanderfolgenden Chargen
- Analyse der Proben

## **Erstellung eines Validierungsberichtes**

Aufführung sämtlicher Validierungstätigkeiten mit den erhaltenen Ergebnissen

## **Regelmässiges Monitoring der Reinigung *-Verifizierung-***

## **Behördenpräsentation**

Vorstellung des Konzepts, der Berichte zu den Feldstudien und der Validierungsberichte

# Validierung = Kostenersparnis

- Gibt Auskunft über die minimal erforderlichen Spülgänge, um ein bestimmtes Rückstandsmaß mit Sicherheit erreichen zu können.
- Welches sind schwierig zu reinigende Anlagenteile?
- Wo und wie viele Muster müssen gezogen werden?

# Weiterführende Quellen

- [www.gmp-navigator.de](http://www.gmp-navigator.de) - Annex 15-
- [www.fda.org](http://www.fda.org)
- Handbuch Qualifizierung und Validierung der fiktiven Firma Muster für die Arzneimittel-Herstellung"  
Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH) 1998