

Validierung
als praktisches Beispiel der
Reinigungsvalidierung
eines pharmazeutischen
Herstellungsbetriebes

Wozu eine Reinigungsvalidierung?



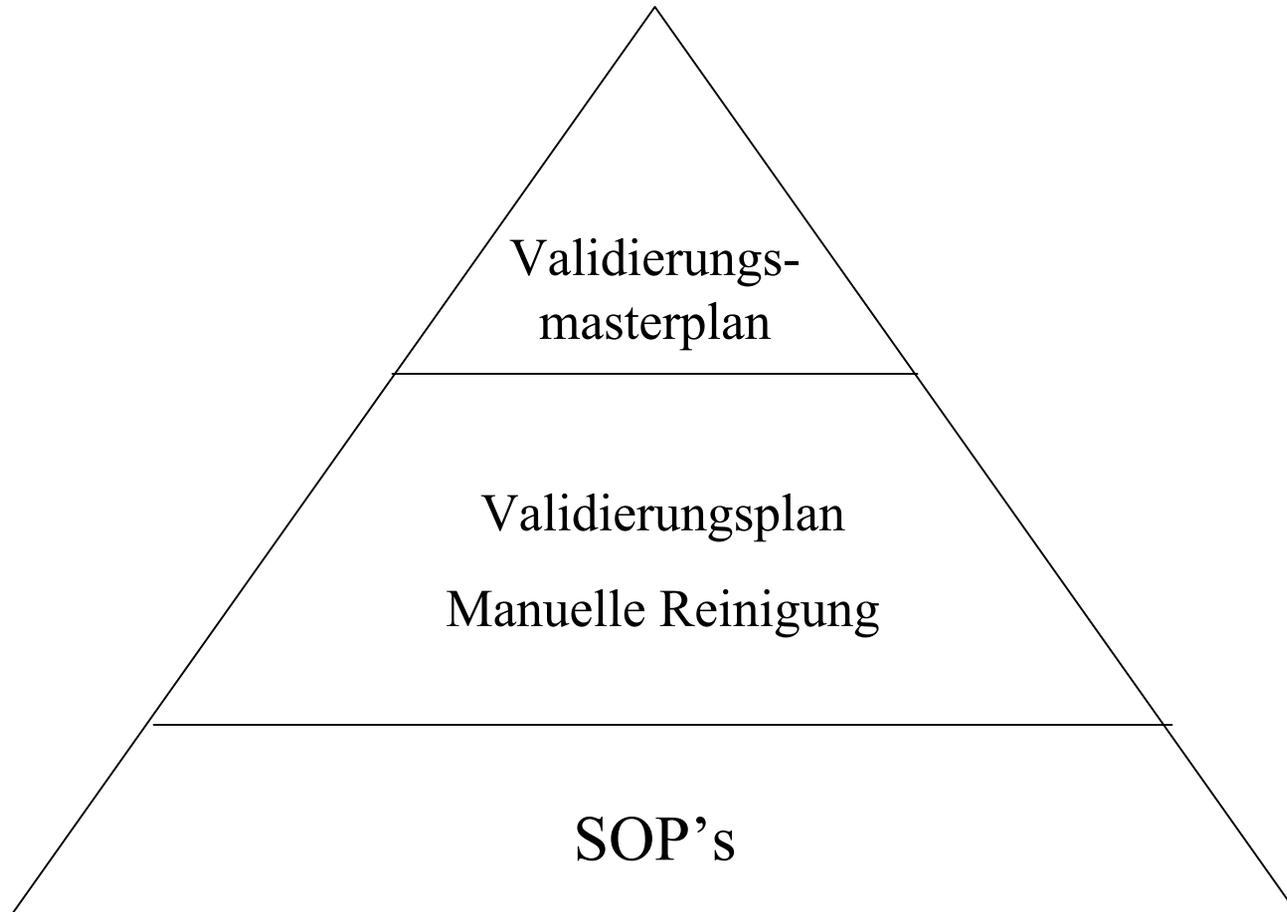
- Pharmazeutische Hersteller unterliegen landesspezifischen und international geltenden Richtlinien, Gesetzen und Regelwerken

→ **GMP**

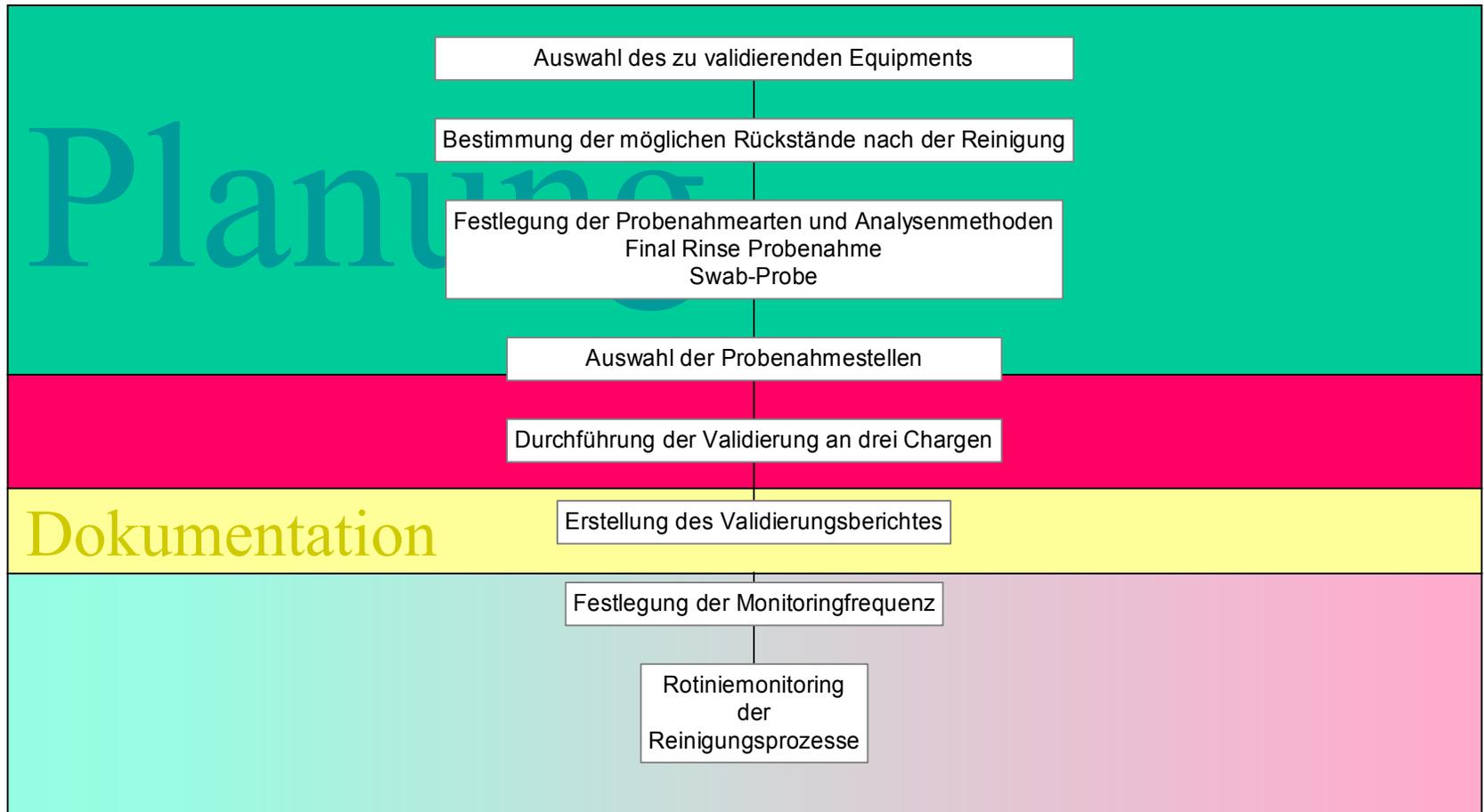
Good Manufacturing Practice

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 - Annex 15-
- www.fda.org
- Handbuch Qualifizierung und Validierung der fiktiven Firma Muster für die Arzneimittel-Herstellung"
Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH) 1998