

5. Jahrgang
Juni 2005
S. 18-20

GIT

STERIL TECHNIK ²

FORSCHUNG • ENTWICKLUNG • PRODUKTION

SONDERDRUCK



WOLFGANG HÄHNEL

Steril oder nicht steril??

bei der Validierung von Autoklaven eine wichtige Frage

gempex[®]

gempex GmbH
Besselstr. 6
68219 Mannheim

GIT VERLAG

A Wiley Company
www.gitverlag.com

Steril oder nicht steril ??

bei der Validierung von Autoklaven eine wichtige Frage

Für die Herstellung steriler Produkte und Arzneimittel gelten besondere, hohe Anforderungen, um das Risiko einer Kontamination mit Mikroorganismen und Partikeln oder einer Kreuzkontamination mit einem anderen Produkt möglichst gering zu halten. Vieles hängt von der Sachkenntnis, Schulung und dem Verhalten des betreffenden Personals und vom einwandfreien und validierten Zustand der Räumlichkeiten, der verwendeten Medienversorgungsanlagen (u.a. Wasser und Druckluft) und anderen Ausrüstungsgegenständen (u.a. Sterilisatoren und Autoklaven, Abfüll- und Waschmaschinen, Lyophilisatoren) ab. Die Funktionsfähigkeit von Autoklaven und Sterilisatoren ist hierbei von einer besonderen Bedeutung, denn die Sterilität der verwendeten Produktionsgegenstände, der Reinraumbekleidung, der Primärverpackungen oder des verwendeten Produktes ist ein wesentlicher Aspekt dieser sterilen Arzneimittelherstellung.

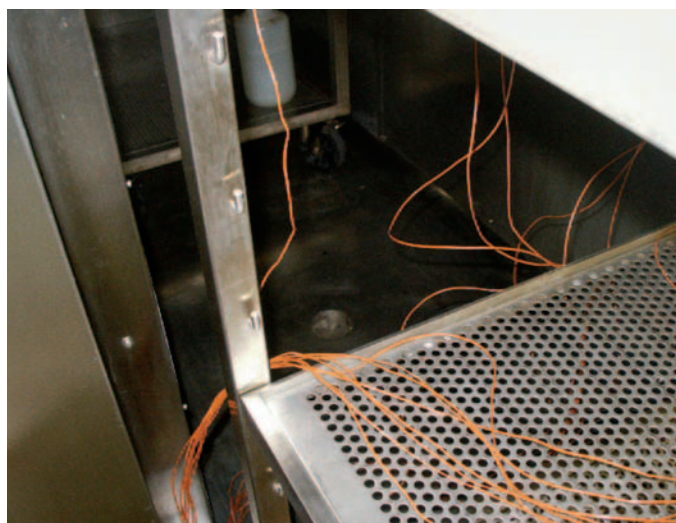
Wie wird man der Programm- und Beladungsvielfalt bei der Validierung von Autoklaven gerecht? Alle Sterilisationsverfahren sollten (müssen) validiert sein. Auf diese kurze Formel lässt sich sehr viel Arbeit, Aufwand und Kosten herunterbrechen, denn je nach Anzahl von verschiedenen Sterilisations-Programmen und den dazugehörigen Beladungszuständen, kann bei der Validierung eines Autoklaven – gerade auch bei Unternehmen, die als Lohnhersteller fungieren – ein sehr hoher Aufwand und Kosten entstehen. Um dies zu verhindern, ist es mittlerweile üblich, innerhalb einer Risikobetrachtung eine Entscheidungsmatrix zu erstellen, die erstens übersichtlich alle verwendeten Programme und zweitens alle Beladungszustände gegenüberstellt und daher einen „Worst-Case-Vergleich“ wie beim Bracketing in der Reinigungsvalidierung zulässt



Produktionsautoklav



Leerkammerverteilung



Temperaturfühler im Kondensatablauf

und bei der Aufwandsminimierung hilft. Hier kann man, ganz nach dem von den Behörden geforderten „risikobasierten“ Vorgehen, eine dokumentierte und fundierte Entscheidung darüber treffen, welche Programme eine Minimal- bzw. Maximal-Beladung bedeuten und somit validiert werden müssen und welche dazwischen liegen und daher keiner Prüfung unterliegen.

Hierbei ist aber auch zu beachten, dass die Sterilisationszeiten in den verschiedenen Arzneibüchern (AMG, PharmEur, USP) unterschiedlich definiert sind. Daher müssen vor der Validierung die internen Spezifikationen und Bewertungskriterien (Definition des f_0 Wertes, Sterilisierzeit, Einwirkzeit D , kältester Punkt, u.s.w.) ebenfalls durch eine Risikobetrachtung eindeutig geklärt und beschrieben sein. Zu beachten ist, dass das europäische Arzneibuch sich mit der Definition der Sterilisationszeit „at a minimum of 121 °C for 15 min“ beschränkt, das AMG darüber hinaus aber noch eine Akzeptanz von ± 2 °C und ± 10 kPa am Kaltpunkt für Sterilisationsprozesse spezifiziert. Innerhalb der USP kommt zu der Aussage bei der Temperatur „not less than 121 °C“ zusätzlich noch der f_0 -Berechnung eine enorme Bedeutung zu.

Bevor aber die Validierung eines Autoklaven durchgeführt werden kann, sollte (muss) auch diese Anlage mittels einer Qualifizierung auf Konformität mit den technischen Spezifikationen (DQ) und im tatsächlichen Aufbau (IQ; u.a. Prüfung auf verwendete Materialien, Rohrverbindungen, elektrische und MSR-Komponenten, SPS oder Computersystem und deren Software und Dokumentation) untersucht werden. Während oder auch nach der Kontrolle der Installation ist die normgerechte Kalibrierung aller innerhalb der Risikoanalyse defi-

nieren prozessrelevanten Messstellen ein weiterer wesentlicher Gesichtspunkt. Denn dadurch, dass diese Anlagen sehr genaue Spezifikationen bei der Sterilisationsphase (121,1 °C +/-0,5 °C) einhalten müssen und die Messanordnungen mit allen Bauteilen mindestens 3–5 mal so genau (+/-0,15–0,2 °C) arbeiten sollten, sind hohe Anforderungen bei der Mindestgenauigkeit gefordert (nicht Anzeigen-Auflösung!!).

Innerhalb der OQ sollten die in der Risikoanalyse als qualitätsrelevant definierten Alarm-, Schalt- und Regelfunktionen, sowie eine Leerkammerverteilung zur Ermittlung der kältesten Stellen mit externen Temperatursensoren durchgeführt werden. Die dabei eingesetzten externen Temperatursensoren müssen, sofern es sich um nicht konstant angeschlossene Temperaturfühler an einem Datenlogger handelt (diese sind wegen der kurzen Reaktionszeit und der Robustheit gegenüber den trägen und meist empfindlichen PT100 Sensoren zu bevorzugen), vor und nach den Verteilungsläufen im eingebauten Zustand kalibriert werden. Die Prekalibrierung sollte bei drei Prüfpunkten um den Arbeitstemperaturbereich erfolgen, die Postkalibrierung kann bei einem Prüf-/Arbeitspunkt durchgeführt werden. Bei sehr vielen Verteilungsstudien an einem Autoklav sollte man die Postkalibrierung auch einmal zwischen den einzelnen Programm- oder Beladungsänderungen in bestimmten Abständen durchführen, damit sich nicht etwa nach Abschluss der Validierung herausstellt, dass einer oder mehrere Sensoren aus den geforderten Spezifikationen von meist +/-0,5 °C heraus gefallen ist und die Läufe nicht verwertbar sind. Bei dem ebenfalls einzusetzenden externen Drucksensor ist nur eine regelmäßig durchgeführte Kalibrierung, z.B. in einem akkreditierten Kalibrierlabor, erforderlich.

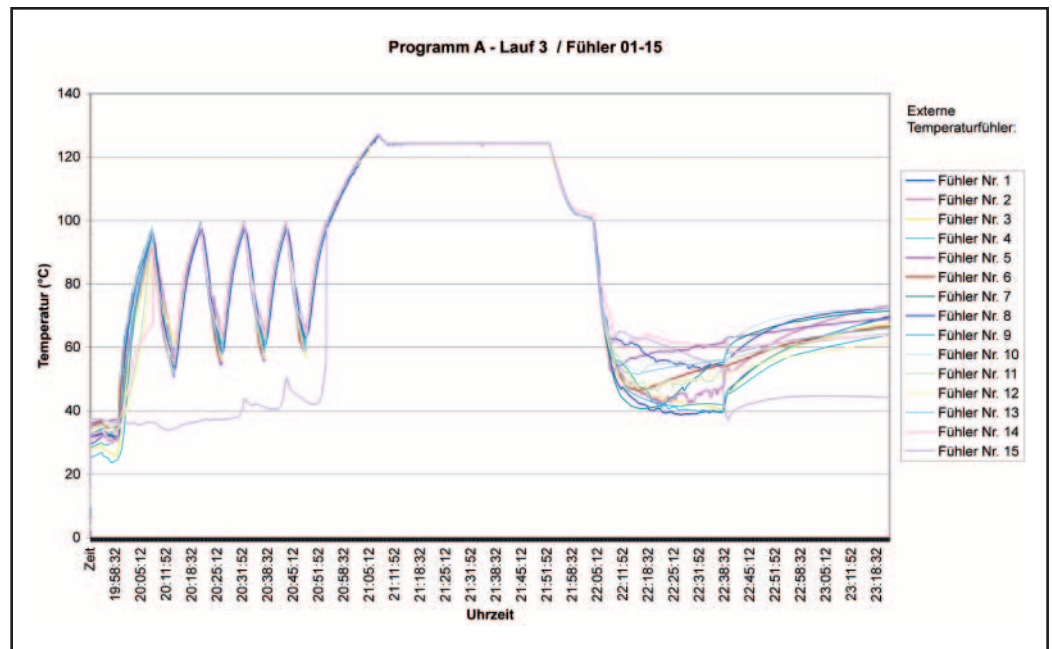
Die für eine Performance-Qualifizierung (oftmals Validierung genannt) einer solchen Anlage zu erstellende Dokumentation (PQ-Prüfplan und Protokoll) sollte außer den üblichen Infor-

mationen, wie Anlagendaten, Verantwortlichkeiten und Zielsetzung, sowie den mitgeltenden firmenspezifischen SOP's und Dokumenten auch validierungsbezogene Spezifikationen enthalten. Diese sind z. B. die innerhalb der Entscheidungsmatrix definierten und daher zu prüfenden Programmarten, Beladungszu-

stände und die Definitionen der kältesten Stelle bzw. der Sterilisationszeit. Als eine weitere wichtige Information muss zum einen die Anzahl der externen Messsensoren (lt. DIN EN 554 für Autoklaven bis 1 m³ ~ 12 ext. Temperatursensoren und ein Drucksensor) und zum anderen die Anzahl der Bioindikatoren

von Typ „Bacillus stearotherophilus“ mit einer Keimbelastung von mindestens 10⁶ definiert und beschrieben sein.

Die Verteilung innerhalb der zu sterilisierenden Beladungsart und die Menge der externen Temperaturfühler und Bioindikatoren hängt meist von den



Auswertediagramm

Tab. 1: Beschreibung der Verteilung der Temperaturfühler und Bioindikatoren

Bsp:

Ebene	Beladung (Soll)	Beladung (Ist)*	Lokalisation	Int. Fühl	Ext. Fühler (Pos.)	Bioindikatoren (Pos.)					
1	Pumpen und Abfüllnadeln Schläuche: (20 cm, 50 cm bis max. 3m) Triclambverschraubungen		In die Pumpe einführen Fühler möglichst tief in die Schläuche einschieben	X	Nr. 01	Nr. 01					
					Nr. 02	Nr. 02					
					hinten links Nr. 03 mitte Nr. 04	hinten links Nr. 03 mitte Nr. 04					
					vorne rechts	vorne rechts					
2	Glasflaschen und Filterelemente Kleinteile: Dichtungen, Gewebeschläuche >50 cm, Blinddeckel		Fühler in die Glasflaschen und Filterelemente einführen	X	Nr. 05	Nr. 05					
					hinten rechts Nr. 06 mitte Nr. 07	hinten rechts Nr. 06 mitte Nr. 07					
					vorne links Nr. 08 hinten links Nr. 09 mitte Nr. 10	vorne links Nr. 08 hinten links Nr. 09 mitte Nr. 10					
					vorne rechts	vorne rechts					
					3	Korb 3 Schlauch 3m Schlauch 45cm Leinenschläuche Hohlkörpersimulationsgerät				Nr. 11	Nr. 11
										hinten rechts Nr. 12 mitte Nr. 13	hinten rechts Nr. 12 mitte Nr. 13
Kondensatablauf	---	---	In unmittelbarer Nähe des internen Fühlers		Nr. 14	---					
Sterilfilter	---	---	Im Gehäuse des Filters		Nr. 15	Nr. 15					

*Die genaue Beschreibung welche Längen und Durchmesser von Schläuchen sowie sonstige Geräte / Prüfbehältnisse in den jeweiligen Körben vorhanden waren, erfolgt in der Spalte „Geräte Ist“ dieser Tabelle.

Ergebnissen der Leerkammerstudien ab und muss in dem Prüfplan beschrieben sein. Dies wird am besten per einfacher Tabelle (Tab. 1) oder Skizze dargestellt. Zusätzlich sollte per Digitalkamera auch mindestens ein Bild jedes Beladungszustandes und der Fühler- bzw. Indikatorenverteilung erstellt werden, das dann mit in den Bericht und in die Auswertung einfließt.

Bei der Durchführung der drei Validierungsstudien pro Programm und Beladung ist ebenfalls darauf zu achten, dass die Ausgangsbedingungen, wie Anfangstemperatur des Autoklaven und Beladung, die Beladungsart- und Menge, die Fühlerverteilung sowie die Lagerbedingungen der Bioindikatoren (kühle Lagerung) immer gleich sind. Hiervon hängen wesentlich die reproduzierbaren Ergebnisse der Validierung eines solchen Gerätes ab. Gerade bei der Wärmeabstrahlung einer Worst Case Beladung (Maximal) ist dies sehr wichtig, denn die Anfangstemperatur eines Autoklaven sollte sich beim Start immer unterhalb von 40 °C befinden, sonst ist der Verlauf des Sterilisationsprozesses verfälscht und für die Validierungsdokumentationen nicht verwendbar (Sterilisationsprozess verläuft nicht reproduzierbar ab). Dies ist aber oftmals durch die vorhandene Masse bei Maximalbeladung auch nur sehr zeitaufwendig umzusetzen.

Nach den Verteilungsstudien werden die Messwerte der externen Sensoren und die hoffentlich nicht vorhandene Wachstumsrate der Bioindikatoren ausgewertet. Die Temperatur- und Druckauswertungen können bei den handelsüblichen und etablierten Validierungsmesssystemen im Vorhinein programmiert und später automatisiert ausgelesen, gespeichert und ausgedruckt werden. Die Bebrütung der verwendeten Bioindikatoren sollte dann umgehend in einem Wärmeschrank bei einer Temperatur von 56 °C +/- 2 °C über mind. 3–5 Tagen zusammen mit den Positivkontrollindikatoren erfolgen. Dabei ist im Vorhinein und nach Testdurchführung darauf zu achten, dass diese Bioindikatoren kühl und trocken gelagert werden.

Nachdem man alle Ergebnisse in den Bericht eingebunden hat, ist es wichtig, eine zusammenfassende Bewertung der Einzelergebnisse zu erstellen und die zyklische Durchführung der Revalidierungsmaßnahmen zu beschreiben. Hier reicht es normalerweise aus, die Revalidierung so zu strukturieren, dass in einem regelmäßigen jährlichen Zyklus 1–2 exemplarische Beladungszustände und Programmarien

getestet werden, sodass in 3–5 Jahren alle möglichen Beladungen und Programme wenigstens einmal geprüft worden sind. Sollten sich während der Zeit die Zustände an der Anlage oder bei den Beladungen etwas ändern, so müssen diese Veränderungen nach einer Risikoanalyse im Change-Control-Prozess evtl. mit einer Ausgangs- oder Erstvalidierung nochmals ausführlich getestet werden.

KONTAKT

gempex GmbH
GMP Consulting & Execution
Wolfgang Hähnel
Technisches Büro Mannheim
Besselstr. 6
68219 Mannheim
info@gempex.com



Sie suchen einen kompetenten Partner für GMP/Validierung und kostengünstige Lösungen?

gempex – Ihr Spezialist für pragmatische GMP-Konzepte

www.gempex.com

Business Activities

- Optimierte GMP-Systeme
- Gutachten für GMP Anlagen
- Risikoanalysen
- CIP, SIP, Hygienesdesign
- Computervalidierung
- Verfahrensvalidierung (Herstellung, Reinigung, Analysemethode)
- Lieferantenaudits
- Behördenaudits
- Schulung
- Pflege von SOPs
- Kalibrierung
- Anlagenqualifizierung (DQ / IQ / OQ / PQ)
- Analyse
- Beratung
- Konzeption
- Projektentwicklung
- Personelle Unterstützung

Technisches Büro Deutschland

gempex GmbH
Besselstraße 6
D-68219 Mannheim
Telefon +49 (0) 621-81 91 19-0
Telefax +49 (0) 621-81 91 19-40
info@gempex.com

Office Schweiz

gempex
Hegfeldstraße 89
CH-8404 Winterthur
Telefon +41 (0) 52-24 28 44-0
Telefax +41 (0) 52-24 28 44-1
info@gempex.com