

Reinigungsvalidierung im Wirkstoffbereich bei Mehrprodukteanlagen

Jörg Koppenhöfer

gempex GmbH, Mannheim

Korrespondenz: Jörg Koppenhöfer, gempex GmbH, Besselstr. 6, 68219 Mannheim, e-mail: public-relation@gempex.com

Zusammenfassung

Die Anforderungen seitens der Behörden (EMA, FDA etc.) an die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe sind in den letzten Jahren stetig gestiegen. In diesem Zusammenhang wird auch die Notwendigkeit gesehen, die Reinigung von Anlagen zur Herstellung von Wirkstoffen in der chemischen Industrie nach validierten Verfahren durchzuführen. Dies wird in den entsprechenden Regularien gefordert, insbesondere dann, wenn die Anlagen als Mehrprodukteanlagen betrieben werden.

Bei der Reinigungsvalidierung muss der dokumentierte Beweis geführt werden, dass ein festgelegtes und beschriebenes

Reinigungsverfahren reproduzierbar zum erwünschten Erfolg führt. Als Folge einer erfolgreich durchgeführten Validierung können Probenahmen und analytische Kontrollen nach der Reinigung im Routinebetrieb auf ein notwendiges Minimum gesenkt werden.

Ziel der folgenden Ausführungen ist es, die systematische Durchführung eines Reinigungsvalidierungsprojektes bei Mehrprodukte-Wirkstoffanlagen in der chemischen Industrie vorzustellen und dabei insbesondere auf spezifische Problemstellungen einzugehen. Es soll dabei ein effizientes und Kosten-sparendes Vorgehen betrachtet werden.

Abstract

Cleaning Validation of multi-purpose equipment in API production

The regulatory requirements of authorities (FDA, local German authorities, ...) on manufacturing of APIs are increasing continuously during the last years. This has also consequences with view to cleaning of equipment used for API production. It is required within relevant guidelines to perform cleaning of equipment according to validated cleaning procedures especially then, when the manufacturing equipment is used to produce different products (multi-product equipment).

In Cleaning Validation documented evidence has to be provided that a defined cleaning procedure meets the requirements reproducibly. When the validation is successfully done routine sampling and the analytical monitoring can be reduced to a necessary minimum.

Objective of the following article is to present the methodical execution of a Cleaning Validation Project with regard to multi-product manufacturing equipment in the chemical industry and the special considerations that have to be made. Thereby a cost saving and efficient execution is in focus.

Key words

- Akzeptanzkriterien
- Beurteilung der Validität
- Bracketing (Apparategruppen, Produktgruppen)
- Prüf- und Probenahmeplan
- Reinigungsanweisung / Reinigungscheckliste
- Risikoanalyse „Reinigung“

Pharm. Ind. 69, Nr. 8, 1024–1030 (2007)

1. Richtlinien

Zum Thema „Reinigungsvalidierung“ findet man in der Literatur zahlreiche Hinweise. Das PIC/S-Dokument (PI 006-3) [1] ist hinsichtlich der Reinigungsvalidierung besonders hilfreich. Es wird in dieser Abhandlung öfter zitiert, da es die ausführlichsten Richtlinien enthält und insbesondere Angaben macht zu:

- Ziel der Reinigungsvalidierung,
- Grundsätzliche Überlegungen und Anforderungen zu den Reinigungsverfahren,
- Anforderungen an die Dokumentation,
- Anforderungen an Ausrüstung und Personal,
- Anforderungen an die eingesetzten Reinigungsmittel,
- Probenahme, den analytischen Methoden und den zugehörigen Akzeptanzkriterien.

Zum Zweck der Reinigungsvalidierung findet man im PIC/S-Dokument folgende Aussagen:

- 7.1.2 *Cleaning procedures must strictly follow carefully established and validated methods of execution.* [1]
- 7.1.3 *Cleaning Validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will provide equipment suitable for processing of ... active pharmaceutical ingredients.* [1]
- 7.1.4 *Objective of the Cleaning Validation is the confirmation of a reliable cleaning procedure so that the analytical monitoring may be omitted or reduced to a minimum in routine phase.* [1]

2. Prinzipieller Ablauf eines Reinigungsvalidierungsprojektes

Der Ablauf eines Reinigungsvalidierungsprojektes gliedert sich prinzipiell in sechs Schritte. Diese Schritte sind in dem in Abb. 1 dargestellten Ablaufplan zusammengefasst und werden Schritt für Schritt in den Kapiteln 3 bis 8 beschrieben.

3. Schritt 1: Validierungsteam

3.1 Klärung der Verantwortlichkeiten

Zu Beginn jedes Reinigungsvalidierungsprojektes werden die Verantwortlichkeiten festgelegt und das Validierungsteam gebildet.

Dazu wird zunächst die Frage der Produktverantwortung geklärt. Grundsätzlich hat gemäß den GMP-Regelwerken der Leiter der Herstellung sowie der Leiter der Quality Unit (QU) die Produktverantwortung. Beide haben dafür zu sorgen, dass alle GMP-Anforderungen – also auch die, die hinsichtlich der Reinigung an die Produktionsanlage gegeben sind – in die Praxis umgesetzt werden. Der Leiter der Herstellung ist somit – zusammen mit der Quality Unit – für die gesamte Validierung verantwortlich. In Wirkstoffbetrieben wird die Aufgabe des Leiters der Herstellung oft von den entsprechenden Betriebsleitern übernommen.

Auszug hierzu aus dem PIC/S-Dokument:

- 2.7.1 ... *The responsibility for qualification and validation ... is a multi-disciplinary one. The current PIC GMP Guide states that the heads of Production and Quality Control departments generally have the responsibility.* [1]

3.2 Bildung des Validierungsteams

Um die umfangreichen Aufgaben eines Validierungsprojektes zu bewältigen, hat sich in der Praxis die Bildung eines sog. Validierungsteams bewährt. Der Leiter der Herstellung bestimmt zusammen mit dem Leiter der Quality Unit die zuständigen Personen, die für die speziellen Aufgaben der Validierung verantwortlich sind. Für umfangreiche Projekte kann zur Umsetzung auch ein Projektkoordinator bestimmt werden. Im Validierungsteam werden der Umfang und die konkrete Durchführung des anstehenden Validierungsprojektes

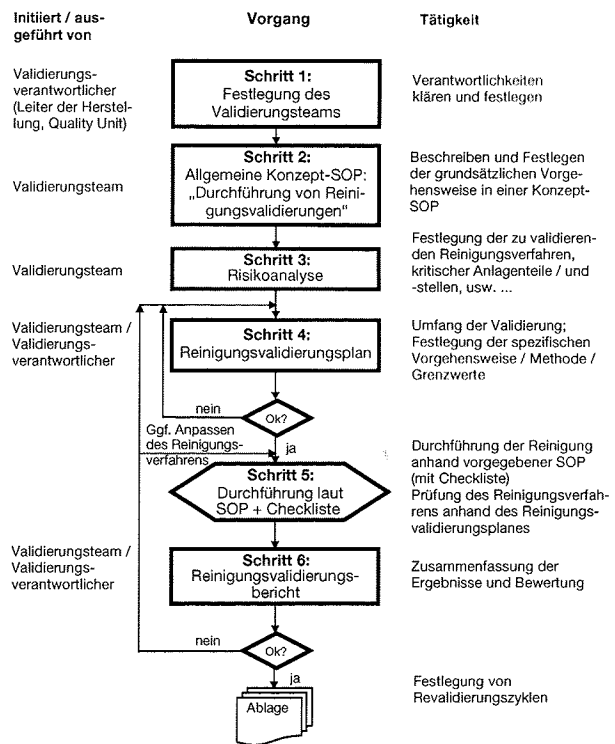


Abb. 1: Ablauf eines Reinigungsvalidierungsprojektes.

beschlossen. Alle Ergebnisse aus der Validierung werden im Team besprochen und bewertet. Das Validierungsteam entscheidet abschließend über den Erfolg des durchgeführten Validierungsprojektes. Mitglied des Validierungsteams ist neben dem Leiter der Herstellung immer auch der Leiter der Quality Unit (QU) oder Vertreter mit der entsprechenden Delegation.

Auszug hierzu aus dem PIC/S-Dokument:

- 2.7.4 ... *Validation teams are often formed with specific roles identified and assigned to individual team members.* [1]

Konkret sind für ein Reinigungsvalidierungsprojekt im Wirkstoffbereich dabei folgende Positionen und Verantwortlichkeiten namentlich festzulegen und zu dokumentieren:

- Verantwortlicher für die ordnungsgemäße Durchführung der Reinigung (z. B. Betriebsmeister)
- Verantwortlicher für die GMP-gerechte Dokumentation der Reinigungsdurchführung (z. B. Anlagenbediener)
- Verantwortlicher für die Durchführung der Probenahmen und die analytische Auswertung der Proben (z. B. Betriebslabormitarbeiter)
- Verantwortlicher für das Zusammenstellen der Ergebnisse und die Berichterstattung (z. B. Projektkoordinator/Validierungskoordinator)
- Verantwortlicher der qualitätssichernden Einheit (z. B. QU-Beauftragter)

Die Festlegung dieser Punkte kann innerhalb der Erstellung eines projektspezifischen Validierungsmasterplanes erfolgen.

4. Schritt 2: Konzept-SOP „Durchführen von Reinigungsvalidierungen“

In einem nächsten Schritt ist durch das Validierungsteam zu klären, ob für den Produktionsstandort eine allgemein gültige Konzept-SOP zur Durchführung von Reinigungsvalidierungen vorhanden ist. Diese SOP muss die grundsätzliche Vorgehensweise für Reinigungsvalidierungen beschreiben und sollte mit allen betroffenen Personen des Wirkstoffbetriebes abgestimmt werden, um ein einheitliches Vorgehen sicherzustellen und Missverständnisse zu vermeiden. Liegt eine solche SOP nicht vor, muss diese erstellt und verabschiedet werden.

Auszug hierzu aus dem PIC/S-Dokument:

- 4.1.1 *Validation in general requires a meticulous preparation and careful planning of the various steps in the process. In addition, all work involved should be carried out in a structured way according to formally authorised standardised working and administrative procedures.* [1]

Die Konzept-SOP sollte den grundsätzlichen Ablauf ganz allgemein beschreiben. Hilfreich kann dazu ein Schaubild sein, wie es in Abb. 1 dargestellt ist. Weiter sollten in der SOP alle bei einer Reinigungsvalidierung zwingend anzufertigenden Dokumente und angedachten Inhalte dieser Dokumente festgelegt werden.

Grundsätzlich sollten Vorgaben bzw. Angaben gemacht werden zu:

- Vorgehensweise des Ablaufes von Reinigungsvalidierungen allgemein
- Aufbau, Inhalt und Durchführung der Risikoanalyse „Reinigung“
- Aufbau und Inhalt des Reinigungsvalidierungsplanes
- Grundsätzliche Durchführung der Reinigung während der Validierung
- Notwendige Dokumentation
- Aufbau und Inhalt des Reinigungsvalidierungsberichtes

5. Schritt 3: Durchführung der Risikoanalyse „Reinigung“

Die Risikoanalyse „Reinigung“ ist das zentrale Dokument zur Festlegung der Anforderungen an die Reinigung einer bestimmten Anlage. Es werden alle kritischen Punkte zusammengetragen und durch das Validierungsteam bewertet. Folgende Betrachtungen sollten dabei angestellt und dokumentiert werden:

- Erfassung der zu reinigenden Anlage/Ausrüstung
- Erfassung der in der Anlage/Ausrüstung gehandhabten Produkte/Kontaminanten
- Erfassung der in der Anlage/Ausrüstung verwendeten Reinigungsverfahren/Reinigungsschritte
- Bildung von Produkt- und Apparategruppen (Bracketing, Worst Case-Betrachtung)
- Abschließende Festlegung des Validierungsumfanges

Auszüge hierzu aus dem PIC/S-Dokument:

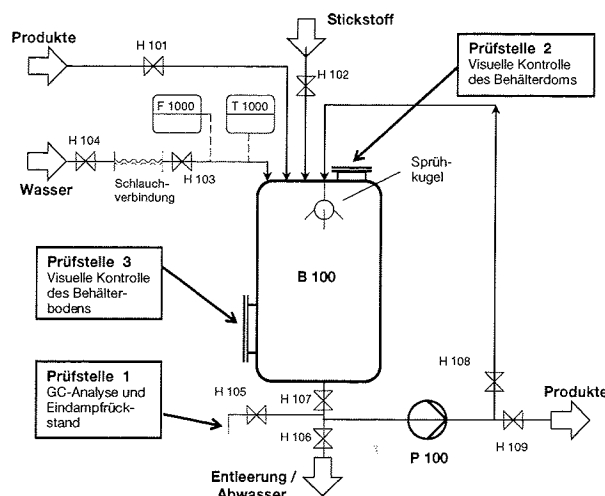


Abb. 2: Festlegung kritischer Reinigungsstellen (Beispiel R&I-Schema).

- 2.5.6 *It is a requirement of GMP that each ... company identifies what qualification and validation work is required to prove control of the **critical aspects** of their particular operation. Common sense and an understanding of the processing go a long way towards determining what aspects of an operation are critical.* [1]

- 7.3.4 *Several questions should be addressed when evaluating the cleaning process.*

For example: [1]

- *At what point does a piece of equipment or system become clean?*
- *What does visually clean mean? Does the equipment need to be scrubbed by hand?*
- *What is the most appropriate solvent or detergent?*
- *Are different cleaning processes required for different products?*
- *How many times need a cleaning process be applied to ensure adequate cleaning?*

5.1 Erfassung der zu reinigenden Anlage/Ausrüstung

In einer Liste wird die gesamte Anlage/Ausrüstung erfasst und die Anforderungen an die Reinigbarkeit für jede Teilanlage festgelegt. Dabei sind folgende Punkte zu beachten und zu dokumentieren:

- *Liegt eine Mehrprodukteanlage vor? Für welche Produkte wird das Anlagenteil verwendet?*
- *Wird das Anlagenteil geschlossen betrieben? Könnten Verunreinigungen von außen in die Anlage gelangen?*
- *Wo befinden sich die für die Reinigung kritischen Stellen bzw. Anlagenkomponenten (z. B. Toträume, schlecht zu reinigende Stellen). Die Dokumentation kann anhand von Zeichnungen erfolgen z. B. R&I-Schema (Abb. 2).*
- *Bei welchen Teilen kommt es auf eine sehr gute Reinigung an?*
Gibt es CIP/SIP-Anforderungen?
- *Welche Reinigungsmedien werden jeweils verwendet?*

5.2 Erfassung der in der Anlage/Ausrüstung gehandhabten Produkte/Kontaminanten

Ebenfalls in einer Liste (Stoffliste) werden alle möglichen Einsatzstoffe, Produkte, Reinigungsmedien und sonstige Stoffe erfasst, die in die jeweiligen Anlagenteile gelangen könnten. Dabei sind folgende Punkte zu beachten und zu dokumentieren:

- Welche Stoffe kommen vor (Einsatzstoffe, Abbau-/ Zerfallsprodukte, Nebenprodukte, Medien)?
- Charakteristische Eigenschaften der Stoffe (Toxizität, Wirksamkeit, Löslichkeit, pharmakologische Potenz)
- Kritische Spezifikationen (mikrobielle, partikuläre Anforderungen)
- Welche Reinigungsmittel werden verwendet (sind diese evtl. selbst Kontaminanten und welche Eigenschaften haben diese)?

5.3 Erfassung der für die Anlage/Ausrüstung verwendeten Reinigungsverfahren/-schritte

Alle Reinigungsschritte bzw. Reinigungsverfahren der gesamten Anlage werden zusammengetragen und durch das Validierungsteam bewertet. Dabei wird in kritische und unkritische Reinigungsschritte eingeteilt. Kritisch sind insbesondere die Produktwechselreinigungen bei Mehrprodukte-Anlagen. Diese müssen in jedem Fall einer Reinigungsvalidierung unterzogen werden.

5.4 Bildung von Produkt- und Apparategruppen (Worst Case-Betrachtungen)/Bracketing

Zur Reduzierung des Validierungsaufwandes ist es insbesondere bei Wirkstoffanlagen üblich, zur Erhöhung der Effizienz und als Kosten-sparende Maßnahme, folgende Überlegungen/Bewertungen anzustellen und diese in der Risikoanalyse zu dokumentieren (Bracketing):

- **Bildung von Apparategruppen**
Können die Ergebnisse der Validierung des entsprechenden Reinigungsverfahrens auf andere, ähnliche Anlagen(teile) übertragen werden?
Dies ist dann möglich, wenn das Reinigungsverfahren sowie die entsprechende Anlagengeometrie nahezu identisch sind (z. B. baugleiche Behälter).
- **Bildung von Produktgruppen**
Können bei der Durchführung der Validierung bezüglich den Eigenschaften der abzureinigenden Verunreinigungen Produktgruppen mit ähnlichen Eigenschaften gebildet werden?
Die Validierung braucht dann nur für die Kontaminante mit den schlechtesten Eigenschaften durchgeführt zu werden (Worst Case). Sehr häufig wird hierzu die Löslichkeit der Kontaminante in den eingesetzten Reinigungsmedien herangezogen. In bestimmten Fällen kann aber auch die Toxizität ausschlaggebend sein.
Die Dokumentation der Bildung Produktgruppen im Validierungsplan kann beispielsweise anhand einer

Stoffliste

Verunreinigung	Toxizität LD50 Ratte, oral	Löslichkeit im Reinigungsmittel [g/l]	Wirksamkeit	Wirkstoffgehalt	therapeutische Dosis	Abreignbarkeit (qualitativ)	Bemerkungen
Vorprodukte							
Einsatzstoffe							
Nebenprodukte							
Fremdstoffe / kritische Prozessbestandteile							
Reinigungsmittel							

Substanzliste

Substanz	Produkt-Nr.	Löslichkeit in H ₂ O (g/100 ml bei 20°C)	Toxische Wirkung LD50 oral / Ratte (mg/kg)	Besondere Eigenschaften
Substanz A		10 g/100 ml		
Substanz B		5300 g/100 ml		
Substanz C		1600 g/100 ml		
Substanz D		500 g/100 ml		

Für das Validierungsprogramm ausgewählte Substanz: Substanz A (Kriterium: Löslichkeit in Wasser)

Abb. 3: Stoffliste und Substanzliste zur Bildung von Produktfamilien.

Produkt- bzw. Substanzliste gemäß Abb. 3 durchgeführt werden.

Auszug hierzu aus dem PIC/S-Dokument:

- 7.3.5 *Cleaning procedures for products and processes which are very similar, do not need to be individually validated. ... A single validation study under consideration of the „worst case“ can then be carried out, ... [1]*

5.5 Abschließende Festlegung des Validierungsumfanges

Anhand der Ergebnisse der in Kapitel 5.1. bis Kapitel 5.4. gemachten Betrachtungen werden abschließend die zu validierenden Reinigungsverfahren/-schritte anhand der kritischen Anlagen/Ausrüstung und der kritischen Produkte-/Kontaminantenbelegung festgelegt und das Ergebnis in der Risikoanalyse dokumentiert.

6. Schritt 4: Erstellung des Reinigungsvalidierungsplanes

6.1 Reinigungs-SOP zum kritischen Reinigungsverfahren/Verifizierung des Verfahrens

Bevor mit der Erstellung des Reinigungsvalidierungsplanes begonnen wird, muss als Grundvoraussetzung die SOP zur Reinigung des zu validierenden Reinigungsverfahrens vorhanden sein. In dieser muss die Durchführung der Reinigung eindeutig festgelegt und beschrieben werden. Bevor das Reinigungsverfahren/-schritt nicht eindeutig festgelegt ist, ist eine Validierung nicht möglich. Idealerweise findet vor Durchführung der Reinigungsvalidierung eine Verifizierung des betreffenden Reinigungsverfahrens statt.

Die Dokumentation der Durchführung der Reinigung mit den durchzuführenden Tätigkeiten und den Probenahmen kann z. B. anhand einer Reinigungscheckliste erfolgen (Beispiel siehe Abb. 5).

Für Anlage / Anlagenteil: B 100 Nach R&I - Schema Nr.:
 Validierungsfahrt Nr.: Vorprodukt:

Prüf- / Probenahme- stelle / Ort	Prüfmethode	Bemerkungen	Akzeptanzkriterium	Ergebnisse	Signum
1: Behälterboden	GC-Analyse	Auf Vorprodukt	< 0,1 % = 1000 ppm		
1: Behälterboden	Eindampfdruckstand	Final rinse	< 0,1 % = 1000 ppm		
2: Behälterdom	visuell	Männlochdeckel demonstrieren	visuell sauber		
3: Behälterboden	visuell	Männlochdeckel demonstrieren	visuell sauber		

Abb. 4: Beispiel eines Prüf- und Probenahmeplanes (vergleiche hierzu auch Abb. 2).

Nr.	Arbeitsanweisung für den B 100	Bemerkungen	Datum Uhrzeit	Unter- schrift
1	Vorbereitung des Behälters B 100 für Reinigung: Sicherstellen, dass B 100 flüssigkeitsentleert ist	Behälter ist leer O ja O nein		
2	B 100 mit Wasser füllen (1. Spülung) H 103 und H 104 langsam öffnen B 100 mit mind. 1000 l Wasser füllen H 103 und H 104 schließen (Wasser abstellen)	Ovalradzähler Anfang: _____ Ende: _____		
3	Inhalt des B 100 umpumpen und entleeren (1. Spülung) H 107 und H 108 öffnen und P 100 einschalten Inhalt des B 100 mind. zwei Stunden lang über die CIP-Düse umpumpen P 100 abschalten, H 106 öffnen, Behälter leerlaufen lassen, danach H 106 wieder schließen	Pumpe P 100 läuft: O ja O nein Zeit Anfang: _____ Zeit Ende: _____		
4-5	Fortsetzung mit 2. Spülung des Behälters B 100 ... (anschließend keine Restentleerung)	...		
6	Nach der 2. Spülung vom letzten Spülwasser eine Probe nehmen an Prüfstelle 1 (H 105) Eindampfdruckstand bestimmen GC-Analyse auf Vorprodukt: durchführen	Eindampfdruckstand: Soll: < 0,1% Ist: _____ GC-Analyse: Soll: < 0,1% Ist: _____		
7	Behälter B 100 restentleeren Stahlschlauch Wasserzuführung demonstrieren und abblinden Behälter leerlaufen lassen und mit N ₂ leerdrücken	Behälter flüssigkeits- entleert und leer ? O ja O nein		
8	B 100 Visuell kontrollieren (Prüfstelle 2 und 3) Seitliches und oberes Männloch öffnen Sichtkontrolle des Behälterdoms und Behälter- bodens durch den Meister Männlöcher schließen	Behälter auf visuelle Ablagerungen geprüft und Behälter war sauber ? O ja O nein		

Abb. 5: Beispiel einer Reinigungscheckliste.

Auszug hierzu aus dem PIC/S-Dokument:

- 7.4.4 The cleaning process should be documented in an SOP. [1]

6.2 Erstellung des spezifischen Reinigungsvalidierungsplanes für jeden Reinigungsschritt

Vom Validierungsteam wird anschließend, abhängig von den Ergebnissen der Risikoanalyse, für jedes/jeden dort festgelegte, zu validierende Reinigungsverfahren/-schritt ein Reinigungsvalidierungsplan erstellt. Dieser Plan legt den Umfang der Reinigungsvalidierung für jedes einzelne Verfahren/einzelnen Schritt fest, beschreibt die spezifische Vorgehensweise und enthält als Kernstück den Prüf- und Probenahmeplan. Der Validierungsplan wird im Validierungsteam freigegeben.

Auszug hierzu aus dem PIC/S-Dokument:

- 7.4.1 A Cleaning Validation Protocol is required laying down the procedure on how the cleaning process will be validated. [1]
- 7.4.2 The Cleaning Validation Protocol should be formally approved by the Plant Management, ... Quality Assurance should be involved in the approval of protocols and reports. [1]

Im Prüf- und Probenahmeplan werden die in der Risikoanalyse festgelegten kritischen Stellen für die Reinigung beschrieben und hierzu eine vorgesehene Prüf- oder Probenahmestelle festgelegt (siehe Abb. 2 u. 3). An

diesen Prüf- oder Probenahmestellen können dann visuelle oder analytische Untersuchungen durchgeführt werden.

6.3 Inhalt des Reinigungsvalidierungsplanes

Der Inhalt des Reinigungsvalidierungsplanes sollte sich wie folgt zusammensetzen:

- Beschreibung der spezifischen Vorgehensweise bei der Validierung (Beschreibung des Ablaufes, der Durchführung und den Verweis auf die gültige Reinigungs- SOP)
- Beschreibung der verwendeten Reinigungsmittel
- Festlegung des Prüf-/Probenahmeplanes mit:
 - Ort und Zeitpunkt der Probenahme
 - Beschreibung der Prüfstellen (Beispiel siehe Abb. 4)
- Festlegung der Prüfmethode/Auswertemethoden und der zugehörigen Akzeptanzkriterien für eine erfolgreiche Validierung.

Als wesentliche Akzeptanzkriterien kommen üblicherweise in Betracht:

- 10-ppm-Kriterium (max. Konzentration Vorprodukt im Nachfolgeprodukt)
- 1/1000-Dosis-Kriterium (max. Konzentration für Rückstände (Produkt oder Reinigungsmittel) im Reinigungsmedium, abhängig von der niedrigsten therapeutischen Dosis und einem Sicherheitszuschlag)
- Visual Clean (sichtbar sauber)

Die Festlegung der Akzeptanzkriterien hängt vom Einzelfall ab und sollte wissenschaftlich begründet werden. Eine visuelle Prüfung muss in jedem Fall immer erfolgen.

Die verwendeten Analysenmethoden müssen validiert und ausreichend sensitiv sein um Rückstände und Kontaminanten zu erfassen.

- Festlegung der Folgemaßnahmen bei Abweichungen
- Auflistung der bei der Validierung zu erstellenden Dokumentation

Zum Inhalt des Reinigungsvalidierungsplanes findet man im PIC/S-Dokument:

- 7.4.1 A Cleaning Validation Protocol ... should include the following: [1]
 - The objective of the validation process
 - Responsibilities for performing and approving the validation study.
 - Cleaning Procedures to be used ...
 - Sampling procedures, including the rationale for why a ... sampling method is used.
 - Clearly defined sampling locations
 - Analytical methods ... and the acceptance criteria, ...
- 7.10.1 The analytical methods should be validated before the Cleaning Validation Study is carried out. [1]
- 7.11.1 The pharmaceutical company's rationale for selecting limits for product residues should be logically based on a consideration of the materials involved and their therapeutic dose. The limits should be practical, achievable and verifiable. [1]

6.4 Problematik des Swab-Tests als Prüfmethode

Der Oberflächenwischttest (Swab-Test) wird in den Regelwerken eindeutig als geeignete Prüfmethode beschrieben. Er soll in Kombination mit der Untersuchung der letzten Spüllösung(en) (final rinse) verwendet werden um neben den löslichen auch die unlöslichen Verunreinigungen zu erfassen.

Auszug hierzu aus dem PIC/S-Dokument:

- 7.8.2 *There are two methods of sampling that are considered to be acceptable, direct surface sampling (swab method) and indirect sampling (use of rinse solutions).*

A combination of the two methods is the most desirable, particularly in circumstances where accessibility of equipment parts can mitigate against direct surface sampling. [1]

Im Wirkstoffbereich ist es jedoch in der Praxis in den meisten Fällen problematisch, den Swab-Test überhaupt anzuwenden, zumal Probenahme und die Validierung der Analysemethoden des Swab-Tests nicht einfach durchzuführen sind. Der Test kann oftmals technisch nicht sinnvoll durchgeführt werden, da man in vielen Fällen an die eigentlich kritischen Stellen nicht herankommt (z. B. aufgrund der Anlagendimensionierung). Es stellt sich hier die Frage, ob dieser Test bei groß ausgelegten Wirkstoffanlagen immer angewendet werden muss oder ob er nicht durch die Bestimmung der Rückstände im letzten Spülwasser ersetzt werden kann.

Die Bestimmung der Rückstände kann jedoch nicht in allen Fällen immer angewendet werden, da die Ergebnisse dieser Untersuchungen wesentlich davon beeinflusst werden, ob sich die evtl. fest an den Wänden der Ausrüstungsteile anhaftenden Rückstände während der Reinigung auch wirklich ablösen lassen. Es sind somit genaue Untersuchungen hinsichtlich des Löseverhaltens des ausgewählten Reinigungsmittels erforderlich, wobei z. B. auch die Parameter Lösemittelmenge, -temperatur und die Einwirkzeit berücksichtigt werden müssen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen müssen in die Ausarbeitung des entsprechenden Reinigungsverfahrens einfließen.

In der Praxis hat sich im Wirkstoffbereich oft eine Untersuchung der letzten Spüllösung (final rinse) mittels verschiedener analytischer Methoden (z. B. Eindampfrückstand, TOC, ...) in Kombination mit visuellen Kontrollen (z. B. optisch, endoskopisch) bewährt.

7. Schritt 5: Durchführung der Reinigung während der Validierung

Anhand des Reinigungsvalidierungsplanes, der Reinigungs-SOP bzw. der zur Anweisung gehörenden Reinigungs-Checkliste wird die Reinigungsvalidierung für jedes zu validierende Verfahren durchgeführt. Hierzu werden in der Regel drei Reinigungsfahrten hintereinander ausgeführt und dokumentiert. Es ist dabei zu beachten, dass immer nach der vorgegebenen Reini-

gungsanweisung (SOP/Checkliste) vorgegangen wird. Abweichungen werden in die Checkliste eingetragen und so erfasst. So kann bei der Nichterfüllung von Akzeptanzkriterien (Abweichungen) mit entsprechenden Maßnahmen reagiert werden. Die Abweichungen werden im Reinigungsvalidierungsbericht (siehe Kapitel 8) beurteilt und die daraus folgenden Maßnahmen festgelegt.

Eine erfolgreich abgearbeitete *Reinigungsanweisung/-checkliste* ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Reinigungsvalidierungsfahrt. Dazu gehört auch, dass die Durchführung der entsprechenden Reinigungsschritte vom Durchführenden mit Datum und Unterschrift abgezeichnet werden (Beispiel einer Reinigungscheckliste siehe Abb. 5).

Auszug hierzu aus dem PIC/S-Dokument:

- 7.4.5 *Records should be kept of cleaning ... (with) the following information ...:*
 - *area or piece of equipment. [1]*
 - *the person who carried out the cleaning and when the cleaning was carried out*
 - *the previous product. [1]*
- 7.4.6 *The cleaning record should be signed by the operator who performed the cleaning and by the person responsible for Production. It should be reviewed by Quality Assurance. [1]*
- 7.8.1 *Samples should be drawn according to the Cleaning Validation Protocol. [1]*

8. Schritt 6: Erstellung des Reinigungsvalidierungsberichtes

In einem Reinigungsvalidierungsbericht werden schließlich für jede einzelne Validierungsfahrt (Zwischenbericht) oder für alle drei Fahrten zusammen (Gesamtbericht) die Ergebnisse und Abweichungen zusammengestellt. Dies kann anhand von Tabellen/Diagrammen erfolgen. Die Erstellung von Zwischenberichten ist angebracht, wenn zwischen den einzelnen Validierungsfahrten längere Zeiträume (z. B. ein halbes Jahr) liegen.

Abweichungen, die während der Durchführung der Reinigungsvalidierungsfahrt vorgekommen sein könnten, sind:

- Die Reinigung wurde nicht gemäß der vorgegebenen SOP/Checkliste durchgeführt.
- Die Proben wurden nicht an den vorgesehenen Stellen genommen.
- Es wurde vergessen an bestimmten vorgesehenen Stellen Proben zu nehmen.
- Die Analyseergebnisse der genommenen Proben liegen außerhalb der im Validierungsplan vorgegebenen Akzeptanzkriterien.
- Die Dokumentation zur Durchführung der Reinigung bzw. zur Auswertung der Proben ist unvollständig (z. B. fehlende Rohdaten).

Diese evtl. vorgekommenen Abweichungen werden im Bericht betrachtet, bewertet und bei Bedarf konkrete

Folgemaßnahmen festgelegt. Handelt es sich dabei um einen Zwischenbericht, können diese Folgemaßnahmen evtl. schon für die nächste Validierungsfahrt greifen. Diese Maßnahmen könnten sein:

- Das Personal muss entsprechend geschult werden
- Die durchgeführte Validierungsfahrt muss aufgrund technischer Probleme wiederholt werden

Kritische Folgemaßnahmen sind:

- Überdenken der Akzeptanzkriterien für eine Prüfmethode
- Änderung des Reinigungsverfahrens
- Überarbeitung des Reinigungsvalidierungsplanes

Beim Vorkommen der zuletzt genannten Abweichungen ist in der Regel davon auszugehen, dass zum Nachweis der Validität des Reinigungsverfahrens die gesamte Validierung wiederholt werden muss.

Nach der Durchführung der in der Regel drei erfolgreichen Reinigungsfahrten werden im Gesamtbericht noch einmal alle wesentlichen Ergebnisse zusammengefasst und das Reinigungsverfahren hinsichtlich der *Validität beurteilt*. Zusätzlich wird eine Angabe zum Zeitintervall oder dem Auslöser für eine Revalidierung des Reinigungsverfahrens gegeben. Eine Revalidierung erfolgt dabei üblicherweise bei gravierenden Anlagenänderungen bzw. Änderungen des Reinigungsverfahrens.

Der Validierungsbericht wird vom Leiter der Herstellung sowie dem Leiter der Quality Unit (QU) freigegeben.

Zum Thema „Reinigungsvalidierungsbericht“ findet man im PIC/S-Dokument:

- 7.4.3 *A final Validation Report should be prepared. The conclusions of this report should state if the cleaning process has been validated successfully. ... The report should be approved by the Plant Management.* [1]
- 7.3.6 *At least three ... applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful to prove that the method is validated.* [1]
- 7.3.8 *Control of change of validated cleaning procedures is required. Re-validation should be considered ...* [1]
- 7.5.1 *Operators who perform cleaning routinely should be trained. ... Training records should be available for all training carried out.* [1]

9. Zusammenfassung

Die Durchführung der Reinigungsvalidierung im Wirkstoff- aber auch im Pharmabereich kann besonders effizient und kostensparend gestaltet werden, wenn sich in der Praxis gemäß obigen Ausführungen Apparategruppen und Produktfamilien bilden lassen (Bracketing/Worst Case-Betrachtung). Durch diese Maßnahmen kombiniert mit einer strukturierten Vorgehensweise kann man den Validierungsaufwand erheblich reduzieren.

Es ist somit möglich, z. B. durch die Bildung der Apparategruppe „Behälter“, die Reinigung eines ganzen Behälterlagers mit der Durchführung der Reinigungsvalidierung eines einzigen Behälters, in diesem Lager abzuschließen, wenn sich alle Behälter in ihrem Design sowie in ihrer Produktbelegung nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Es ist zudem möglich, z. B. durch die Bildung der Produktfamilie „wasserlösliche Stoffe“ ein einziges Reinigungsverfahren für eine bestimmte Anlage einzuführen und zu validieren, das den am schlechtesten wasserlöslichen Stoff entfernt, der in der Anlage gehandhabt wird. Es kann somit auf die Etablierung vieler verschiedener Reinigungsverfahren und deren Validierung verzichtet werden.

Die hier vorgestellte Vorgehensweise zur Durchführung von Reinigungsvalidierungen im Wirkstoffbereich hat sich in der Praxis bereits an vielen Stellen bewährt. Durch die klar strukturierte und detailliert geplante Vorgehensweise lässt sich die Effizienz und die Kostenersparnis bei der Durchführung von gesamten Reinigungsvalidierungsprojekten enorm steigern.

Literatur

- [1] PIC/S *Pharmaceutical Inspection Convention "Recommendations on ... Cleaning Validation"*. PI006-3; September 2007.
- [2] ICH *International Conference on Harmonisation "Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients"*. ICH Q7. November 2000.

Redaktion: Claudius Arndt, Viktor Schramm. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany), Tel. +49 (0) 7525-9400, Fax +49 (0) 7525-940 180; e-mail: redaktion@ecv.de; http://www.ecv.de. Druck: VeBu Druck + Medien GmbH, Am Reutele 18, 88427 Bad Schussenried (Germany). Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich und kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Preise für das Jahresabonnement als Printausgabe einschließlich Online-Zugang (inkl. MwSt.; mindestens 12 Hefte): *Inland*: 228,- € plus 29,- € Versand. *Ausland* (Europa mit VAT Ident. Nr.): 213,08 € plus 32,71 € Versand (Luftpost: 94,82 €). *Ausland* (Europa ohne VAT Ident. Nr. und weiteres Ausland): 228,- € plus 35,- € Versand (Luftpost: 110,- €). Preis für das Einzelheft: 26,50 € plus Versand. Netzwerk-Erweiterungslizenzen auf Anfrage. Das Abonnement ist weiter rechtsverbindlich, wenn es nicht mindestens 3 Monate vor Ende des Berechnungszeitraums gekündigt wird. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

Printed in Germany · ISSN 0031-711 X