

Reinigungsvalidierung in der Wirkstoffherstellung

Prinzipien, Risikoanalyse/Risikobetrachtung, regulatorische Anforderungen und Akzeptanzkriterium PDE-Wert

Jörg Koppenhöfer

gempex GmbH, Mannheim

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

ZUSAMMENFASSUNG

Die Anforderungen seitens der Behörden (u. a. der EU, FDA) an die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe sind in den letzten Jahren stetig gestiegen. In diesem Zusammenhang wird auch verstärkt 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 auch gefordert, insbesondere wenn die Anlagen als Mehrprodukte-Anlagen 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 reduziert werden. Hinsichtlich der Festlegung von Akzeptanzkriterien zur Rückstandsbestimmung nach der Reinigung wurden durch die Revision des GMP-Leitfadens (Kap. 3 und 5 sowie Annex 15) und der Vorstellung der PDE-Leitlinie der EMA ein neuer Ansatz vorgegeben, der hier kurz vorgestellt wird. Das Ziel des folgenden Artikels ist es, die systematische Durchführung eines Reinigungsvalidierungsprojekts bei Mehrprodukte-Wirkstoffanlagen in der chemischen Industrie vorzustellen und dabei auch auf neue Ansätze hinsichtlich der Ermittlung von Akzeptanzkriterien einzugehen.

ABSTRACT

Cleaning Validation of multi-purpose equipment in API production / Principles, risk analysis/risk assessment, regulatory requirements and acceptance criterion PDE value

The regulatory requirements of authorities (FDA, local German authorities, ...) on manufacturing of APIs have steadily increased in the recent years. This has also consequences with view to cleaning of equipment used for API production. This is also required within relevant guidelines to perform cleaning of equipment according to validated cleaning procedures especially when the manu-

facturing equipment is used to produce different products (multi-product equipment).

In the Cleaning Validation the documented evidence must be provided that a defined and described cleaning procedure meets the requirements reproducibly. As a result of a successful validation routine sampling and the analytical monitoring can be reduced to a necessary minimum.

With regard to the establishment of limits (acceptance criteria) a new approach is given by revision of the GMP-Guide (Chapter 3 + 5 and annex 15) and the PDE-Guideline of EMA which is briefly presented here.

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. Some new developments in the establishment of limits will be given as well.

1. Guidelines/Leitlinien

Zum Thema „Reinigungsvalidierung“ findet man in der Literatur zahlreiche Hinweise [1–4]. An vielen Stellen wird die Notwendigkeit einer Reinigungsvalidierung erwähnt, konkrete Aussagen jedoch, wie diese durchzuführen ist, fehlen zu meist. Das PIC/S-Dokument (PI 006-3) [1] ist dahingehend besonders hilfreich. In diesem Artikel sind öfter Verweise auf dieses Dokument enthalten, da es die ausführlichsten Leitlinien enthält und insbesondere Angaben macht zu:

KEY WORDS

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

Pharm. Ind. 81, Nr. 6, 822–829 (2019)

- 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 (PI 006-3) Aussagen, die dort in den Punkten 7.1.2; 7.1.3 und 7.1.4 genannt sind [1]. Insbesondere wird an diesen Stellen betont, dass bei einer erfolgreichen Reinigungsvalidierung auf Probenahmen im Routinebetrieb verzichtet werden kann. Weitere Hinweise sind im Anhang 15 des EU-GMP-Leitfadens zu finden [6]. Das hier genannte PIC/S-Dokument ist jedoch das ausführlichere.

2. Prinzipieller Ablauf eines Reinigungsvalidierungsprojekts

Der Ablauf eines Reinigungsvalidierungsprojekts gliedert sich prinzipiell in 6 Schritte. Diese Schritte sind in dem in Abb. 1 dargestellten Ablaufplan zusammengefasst und werden nachfolgend Schritt für Schritt in den Kapiteln 3 bis 8 beschrieben.

3. Schritt 1: Validierungsteam

3.1 Klärung der Verantwortlichkeiten

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

Dazu wird zunächst die Frage der Produktverantwortung geklärt. Grundsätzlich hat gemäß der GMP-Leitlinien/Regelwerke die Leitung der Herstellung/Produktion sowie die Leitung 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 der Praxis umgesetzt werden. Die Leitung der Herstellung ist somit – zusammen mit der Quality Unit – für die gesamte Validierung verantwortlich. In Wirk-

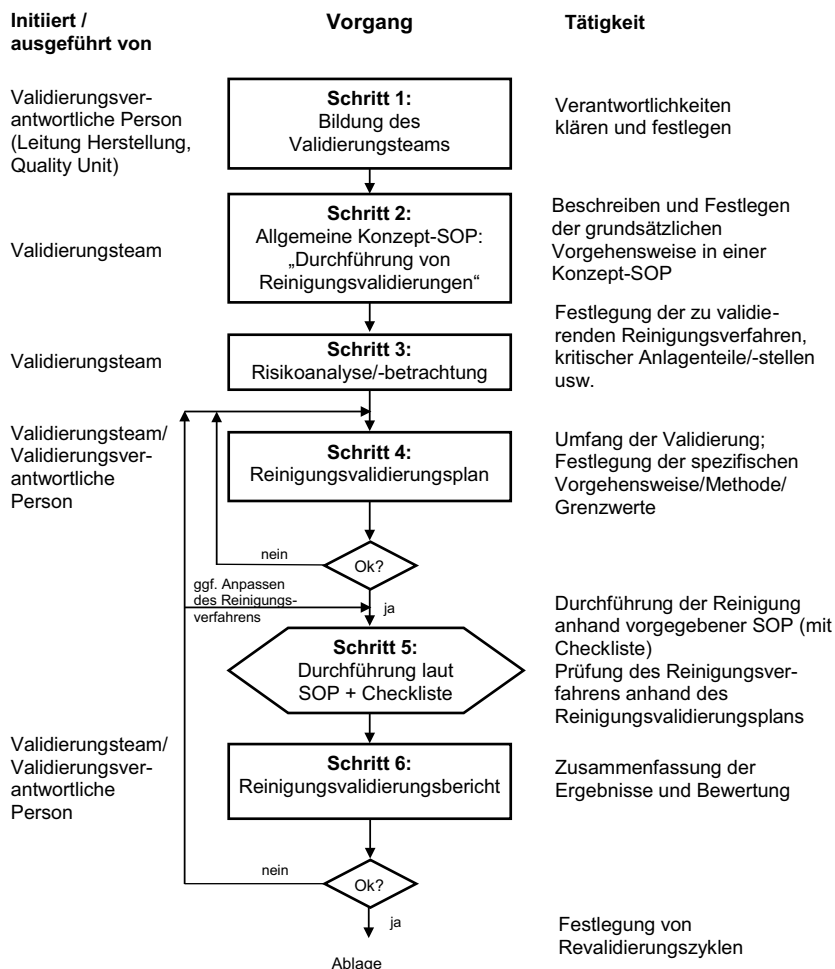


Abbildung 1: Ablauf eines Reinigungsvalidierungsprojekts (Quelle der Abbildung: der Autor).

stoffbetrieben wird die Aufgabe der Leitung der Herstellung oft von den entsprechenden Betriebsleitern übernommen (s. PI 006-3, Pkt. 2.7.1 [1]). Diese Festlegungen werden i. d. R. bereits im übergeordneten Validierungsmasterplan getroffen.

3.2 Bildung des Validierungsteams

Um die umfangreichen Aufgaben eines Validierungsprojekts zu bewältigen, hat sich in der Praxis die Bildung eines sogenannten Validierungsteams bewährt. Die Leitung der Herstellung bestimmt zusammen mit der Leitung der Quality Unit die zuständigen Personen, die für die speziellen Aufgaben der Validierung verantwortlich sind. Für umfangreiche Projekte hat sich in der Praxis die Bestimmung einer Person für die Projektkoordination bewährt. Im Validierungsteam werden der Umfang und die konkrete Durchführung des anstehenden Validierungsprojekts beschlossen. Alle Ergebnisse aus der Validierung werden im Team besprochen und bewertet. Das Validierungsteam entscheidet abschließend über den Erfolg des durchgeführten Validierungsprojekts. Mitglied des Validierungsteams ist neben der Leitung

der Herstellung immer auch die Leitung der Quality Unit oder ihre Vertretungen. Alle Teammitglieder haben zugewiesene Rollen bzw. Aufgaben (Beispiele s. im nachfolgenden Text und PI 006-3, Pkt. 2.7.4 [1]).

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

- Verantwortliche Person für die ordnungsgemäße Durchführung der Reinigung (z. B. Betriebsmeister, Führungs-Operator)
- Verantwortliche Person für die GMP-gerechte Dokumentation der Reinigungsdurchführung (z. B. Anlagenbediener/in, Operator)
- Verantwortliche Person für die Durchführung der Probenahmen und die analytische Auswertung der Proben (z. B. Betriebslabormitarbeiter/in)
- Verantwortliche Person für das Zusammenstellen der Ergebnisse und die Berichterstellung (z. B. Projektkoordinator/in oder Validierungskoordinator/in)
- Verantwortliche Person der qualitätssichernden Einheit (z. B. QU-Beauftragte Person)

Diese Festlegungen erfolgen i. d. R. im übergeordneten Validierungsmasterplan.

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 wird i. d. R. mit allen betroffenen Personen des Wirkstoffbetriebes abgestimmt, um ein einheitliches Vorgehen sicherzustellen und Missverständnisse zu vermeiden. Liegt eine solche SOP nicht vor, muss diese erstellt und freigegeben werden (s. PI 006-3, Pkt. 4.1.1 [1]).

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

Grundsätzlich sollten Vorgaben bzw. Angaben gemacht werden zu:

- Vorgehensweise des Ablaufs von Reinigungsvalidierungen allgemein
- Aufbau, Inhalt und Hinweise zur Durchführung der Risikoanalyse/Risikobetrachtung „Reinigung“
- Aufbau und Inhalt des Reinigungsvalidierungsplans
- grundsätzliche Durchführung der Reinigung während der Validierung

- notwendige Dokumentation
- Aufbau und Inhalt des Reinigungsvalidierungsberichts

5. Schritt 3: Durchführung der Risikoanalyse/Risikobetrachtung „Reinigung“

Die Risikoanalyse/Risikobetrachtung „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 (Anlagenteile)/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 Validierungsumfangs (s. PI 006-3, Pkte. 2.5.6 und 7.3.4 [1]).

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 Mehrprodukte-Anlage vor? Für welche Produkte wird die Anlage/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, Konstruktionszeichnungen).
- 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 (z. B. 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 Validierungsaufwands ist es insbesondere bei Wirkstoffanlagen sinnvoll und üblich, zur Erhöhung der Effizienz und als kostensparende Maßnahme folgende Überlegungen/Bewertungen anzustellen und diese in der Risikoanalyse/Risikobetrachtung zu dokumentieren (Bracketing) (s. PI 006-3, Pkt. 7.3.5 [1]):

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 bzgl. der Eigenschaften der abzureinigenden Verunreinigungen Produktgruppen mit ähnlichen Eigenschaften gebildet werden?

Die Validierung muss dann nur für die Kontaminante mit den schlechtesten Eigenschaften durchgeführt 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 von Produktgruppen im Validierungsplan kann z. B. anhand einer Stoff- bzw. Substanzliste gemäß Tab. 1 durchgeführt werden.

Für die Reinigungsvalidierung in der biotechnologischen Wirkstoffproduktion gibt der Beitrag Münsch in Pharm Ind. 07/2018, S. 990 [11] einen guten Einblick.

5.5 Abschließende Festlegung des Validierungsumfangs

Anhand der Ergebnisse der in Kapitel 5.1. bis 5.4. vorgenommenen Betrachtungen werden abschließend die zu validierenden Reinigungsverfahren/-schritte anhand der kritischen Anlagen/Ausrüstung und der kritischen Pro-

dukte-/Kontaminantenbelegung abgeleitet und das Ergebnis in der Risikoanalyse/Risikobetrachtung dokumentiert.

6. Schritt 4: Erstellung des Reinigungsvalidierungsplans

6.1 SOP zum Reinigungsverfahren für die kritischste Substanz oder für kritische Anlagenteile/Verifizierung des Verfahrens

Bevor mit der Erstellung des Reinigungsvalidierungsplans 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/der Reinigungsschritt nicht eindeutig festgelegt ist, ist eine Validierung nicht möglich. Idealerweise findet vor Durchführung der Reinigungsvalidierung eine Verifizierung des betreffenden Reinigungsverfahrens statt (Versuchsläufe). Durch die Einteilung in Produkt-/Apparategruppen besteht die Möglichkeit die relevanten Reinigungsverfahren sinnvoll zu reduzieren (s. Kapitel 5.4).

Die Dokumentation der Durchführung der Reinigung mit den durchzuführenden Tätigkeiten und den Probenahmen kann z. B. anhand einer Reinigungscheckliste erfolgen (s. PI 006-3, Pkt. 7.4.4 [1]).

6.2 Erstellung des spezifischen Reinigungsvalidierungsplans für jeden Reinigungsschritt

Vom Validierungsteam wird anschließend, abhängig von den Ergebnissen der Risikoanalyse/Risikobetrachtung, für jedes dort festgelegte, zu validierende Reinigungsverfahren/für jeden dort festgelegten Reinigungsschritt ein Reinigungsvalidierungsplan erstellt. Dieser Plan legt den Umfang der Reinigungsvalidierung für jedes einzelne Verfahren/jeden einzelnen Schritt fest, beschreibt die spezifische Vorgehensweise und enthält als Kernelement den Prüf- und Probenahmeplan. Der Validierungsplan wird im Validierungsteam freigegeben (s. PI 006-3, Pkte. 7.4.1; 7.4.2 [1]).

Im *Prüf- und Probenahmeplan* werden die in der Risikoanalyse/Risikobetrachtung festgelegten kritischen Stellen für die Reinigung beschrieben und hierzu eine vorgesehene Prüf- oder Probenahmestelle festgelegt (Tab. 2). An diesen Prüf- oder Probenahmestellen können dann visuelle oder analytische Untersuchungen durchgeführt werden.

6.3 Inhalt des Reinigungsvalidierungsplans

Der Inhalt des Reinigungsvalidierungsplans sollte sich wie folgt zusammensetzen (s. PI 006-3, Pkte. 7.4.1; 7.10.1; 7.11.1 [1]):

■ **Tabelle 1**

Stoff-/Substanzliste zur Bildung von Produktfamilien.

Verunreinigung	Toxizität LD50 Ratte, oral	Löslichkeit im Reinigungsmit- tel [g/l]	Wirksam- keit	Wirk- stoffgehalt	Therapeuti- sche Dosis	Abreinigbar- keit (qualitativ)	Bemer- kungen
Vorprodukte							
Einsatzstoffe							
Nebenprodukte							
Sonstige Sub- stanzen							
Reinigungsmittel							

■ **Tabelle 2**

Beispiel Prüf- und Probenahmeplan (als Bestandteil des Reinigungsvalidierungsplans).

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 % = 1 000 ppm			
1: Behälterboden	Eindampfrückstand	Final rinse	< 0,1 % = 1 000 ppm			
2+3: Behälterdom	Visuell	Mannlochdeckel demonstrieren	visuell sauber			

- Beschreibung der spezifischen Vorgehensweise bei der Validierung (Beschreibung des Ablaufs, der Durchführung und den Verweis auf die gültige Reinigungs-SOP)
- Beschreibung der verwendeten Reinigungsmittel
- Festlegung des Prüf-/Probenahmeplans mit:
 - Ort und Zeitpunkt der Probenahme
 - Beschreibung der Prüfstellen (Beispiel s. Tab. 2)
- Festlegung der Folgemaßnahmen bei Abweichungen
- Auflistung der bei der Validierung zu erstellenden Dokumentation
- Festlegung der Prüfmethode/Auswertemethode und der zugehörigen *Akzeptanzkriterien* für eine erfolgreiche Validierung. Als wesentliche Akzeptanzkriterien kommen üblicherweise in Betracht:
 - 10-ppm-Kriterium (max. Konzentration Vorprodukt im Nachfolgeprodukt)
 - 1/1 000-Dosis-Kriterium (max. Konzentration für Rückstände (Produkt oder Reinigungsmittel) im Reinigungsmedium, abhängig von der niedrigsten therapeutischen Dosis und einem Sicherheitszuschlag)
 - Visual Clean (sichtbar sauber) – kein Grenzwert, aber Teil des Akzeptanzkriteriums für die Validität des Verfahrens (s. [9, 10]).

- LD50-Kriterium (max. ein Bruchteil der LD50 in einer Tagesdosis des Nachfolgeprodukts)
- Permitted Daily Exposure (PDE)-Kriterium max. Konzentration für Rückstände abhängig von konkreten wissenschaftlichen Daten, insbesondere der Toxikologie (s. Kapitel 6.5)

Die Festlegung der Akzeptanzkriterien hängt vom Einzelfall ab und sollte wissenschaftlich begründet werden. Eine visuelle Prüfung muss in jedem Fall immer erfolgen. Die verwendeten Analysemethoden und -verfahren müssen validiert und ausreichend sensitiv sein, um Rückstände und Kontaminanten zu erfassen.

Zusätzliche Informationen zum Inhalt eines Reinigungsvalidierungsplans erhält der Leser in den weiterführenden Beiträgen [9, 10].

6.4 Problematik des Swab-Tests als Prüfmethode (Praxis)

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 (s. PI 006-3, Pkt. 7.8.2 [1]).

Im Wirkstoffbereich ist es jedoch in der Praxis in den meisten Fällen problematisch, den Swab-Test überhaupt anzuwenden, zumal Probenahme und die Validierung des Analyseverfahrens des Swab-Tests nicht einfach durchzuführen sind. Der Test kann oftmals technisch nicht sinnvoll durchgeführt werden, da in vielen Fällen die eigentlich kritischen Stellen nicht oder nur schwer zugänglich sind (z. B. aufgrund der Anlagendimensionierung). Es stellt sich somit die Frage, ob ein Swab-Test bei großen Wirkstoffanlagen angewendet werden muss und kann.

Die Bestimmung der Rückstände im letzten Spülwasser kann jedoch nicht immer in allen Fällen angewendet werden, da die Ergebnisse dieser Untersuchungen wesentlich davon beeinflusst werden, ob sich et-

waige an den Wänden der Ausrüstungsteile fest anhaftende Rückstände während der Reinigung auch wirklich gut ablösen lassen und ob sich die Rückstände im Reinigungsmedium gut lösen. Es sind somit genaue Untersuchungen hinsichtlich des Löseverhaltens des ausgewählten Reinigungsmediums erforderlich, wobei z. B. auch die Parameter Lösemittelmenge, -temperatur und 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.

6.5 Der PDE-Wert als Akzeptanzkriterium (Praxis)

Der PDE-Wert wird in den neueren Regelwerken eindeutig zur Ermittlung von Akzeptanzkriterien bei der Reinigungsvalidierung bei Arzneimitteln empfohlen [5, 6]. Dieser Wert soll als Ergebnis einen Grenzwert ergeben, für den eine lebenslange Exposition keinen Schaden für den Patienten darstellt. Hierbei werden u. a. klinische und nicht-klinische Studien an Menschen und Tieren unter Berücksichtigung der schädlichsten Wirkung (Nebenwirkung), Dosierung, Toxikologie und weitere Punkte miteinbezogen. Zur Berechnung wird zunächst ein „Dosis-Deskriptor“ definiert:

- **NOAEL** (No Observed Adverse Effect Level)
Höchste verabreichte Dosis einer Substanz, bei der keine signifikant erhöhten behandlungsbedürftigen Befunde (keine nachteilige Wirkung) erkennbar sind.

$$PDE[mg/d] = \frac{NOAEL[\frac{mg}{kg \cdot d}] \cdot BW[kg]}{F1 \cdot F2 \cdot F3 \cdot F4 \cdot F5}$$

NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)

BW (body weight): Annahmen: EMA: 50 kg; FDA: 60 kg.

F1 bis F5: Sicherheitsfaktoren zum Ausgleich von Risiken

F1: *Interspezies Extrapolation*: Werte von 1–12; Unterschiede Mensch/Tier, z. B. Ratte: 12; Hund: 2; Mensch: 1

F2: *Interindividuelle Variabilität*: Unterschiede Mensch/Mensch: i.d.R. 10 ansetzen.

F3: *Studiendauer*: Werte von 1–10, z. B. kurzzeitig, weniger als 4 Wochen: 10 ansetzen.

F4: *Toxikologischer Schweregrad*: Werte von 1–10; Schweregrad der Auswirkung: Bei hoher Toxizität 10 ansetzen.

F 5: *Zusätzlicher Faktor*: Werte von 1–10; Variabel: Bei Verwendung des LOAEL-Werts (Lowest Observed Adverse Effect Level) anstatt des NOAEL-Werts: 10 ansetzen.

Abbildung 2: Formel zur Berechnung des PDE-Wertes (Quelle der Abbildung: EMA-Leitlinie [5] und ICH Q3C [7]).

Dieser geht in die folgende Berechnungsformel (vgl. Abb. 2) ein.

Sind alle oben genannten Parameter bestimmt und lassen sich diese auf wissenschaftliche Betrachtungen zurückführen (z. B. Toxikologie), so kann der PDE-Wert berechnet werden [5–8].

Bewertung zum PDE-Wert aus der Praxis

Der PDE-Wert muss gemäß den Vorgaben der neuen Leitlinien/Regelwerke berechnet und in den Unterlagen zur Reinigungsvalidierung angegeben werden (Risikobetrachtung oder Plan). Aufgrund der vielen Korrekturfaktoren, die in die Berechnung eingehen und der z. T. recht willkürlichen Annahme vieler Randbedingungen, stellt dieser jedoch nicht mehr die ursprünglich bei seiner Einführung beabsichtigte Vereinfachung und wissenschaftliche Verbesserung der Bestimmung von Akzeptanzkriterien (Grenzwerte von Rückständen) dar. Obwohl sicherlich der Faktor F4, also die Toxikologie, eine sehr wichtige Größe darstellt, kann die Berechnung in der Praxis oft nicht ohne fundamentale Kenntnisse zu allen beteiligten Randbedingungen und der damit verbundenen Korrekturfaktoren (z. B. Anwendungsdauer) sinnvoll durchgeführt werden. Das Einbringen von Expertenwissen ist also unbedingt erforderlich und dringend angeraten. Diese Vorgehensweise stellt die meisten Wirkstoffproduzenten vor ernste Probleme, da viele Daten oftmals zu Beginn eines Reinigungsvalidierungsprojekts (noch) nicht bekannt sind und auch nicht ad hoc ermittelt werden können. Somit wird eine sinnvolle Berechnung nicht möglich, was wiederum den wissenschaftlichen Ansatz dieser Methode schmälert.

In der Praxis hat sich bislang jedoch in vielen Fällen (ca. 85 %) gezeigt, dass die Berechnung gemäß dem bis-

her üblichen 1/1 000-Dosis-Kriterium als Akzeptanzkriterium meist sogar den strengeren Wert ergibt und sich damit an der bisher etablierten Vorgehensweise hinsichtlich der Akzeptanzkriterien keine praktischen Änderungen ergeben. Trotzdem sollte gemäß den Regelwerken der PDE-Wert berechnet und dokumentiert werden (s. [9], S. 1074 ff.).

7. Schritt 5: Durchführung der Reinigung während der Validierung

Anhand des Reinigungsvalidierungsplans, der Reinigungs-SOP bzw. der zur Anweisung gehörenden Reinigungs-Checkliste wird die Reinigungsvalidierung für jedes zu validierende Verfahren durchgeführt. Hierzu werden i. d. R. 3 Reinigungsfahrten hintereinander ausgeführt und dokumentiert. Es ist dabei zu beachten, dass immer nach der vorgegebenen Reinigungsanweisung (SOP/Checkliste) vorgegangen wird. Abweichungen werden in die Checkliste eingetragen und dadurch erfasst. So kann bei der Nichterfüllung von Akzeptanzkriterien (Abweichungen) mit entsprechenden Maßnahmen reagiert werden. Die Abweichungen werden im Reinigungsvalidierungsbericht (s. Kap. 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 (s. PI 006-3, Pkte. 7.4.5; 7.4.6; 7.8.1).

8. Schritt 6: Erstellung des Reinigungsvalidierungsberichts

In einem Reinigungsvalidierungsbericht werden schließlich für jede einzelne Validierungsfahrt (Zwischenbericht) oder für alle 3 Fahrten zusammen (Gesamtbericht) die Ergebnisse und Abweichungen zusammengestellt. Dies kann anhand von Tabellen/Diagrammen oder ähnlichen Werkzeugen erfolgen. Die Erstellung von Zwischenberichten ist angebracht, wenn zwischen den einzelnen Validierungsfahrten aufgrund der Worst-Case-Auswahl längere Zeiträume liegen (z. B. ein halbes Jahr).

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 oder vergessen.

- Die Analysenergebnisse 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.

Beim Vorkommen der nachfolgend genannten kritischen Abweichungen ist i. d. R. davon auszugehen, dass zum Nachweis der Validität des Reinigungsverfahrens die gesamte Validierung wiederholt werden muss (alle 3 Fahrten).

- Überdenken/Ändern/Anpassen der Akzeptanzkriterien für eine Prüfmethode
- Änderung des Reinigungsverfahrens (SOP) in wichtigen Schritten
- Überarbeitung/Änderung des Reinigungsvalidierungsplans hinsichtlich Vorgehen, kritischer Punkte/Akzeptanzkriterien

Nach der Durchführung der i. d. R. 3 erfolgreichen Reinigungsfahrten werden in einem Gesamtbericht noch einmal alle wesentlichen Ergebnisse zusammengefasst und das Reinigungsverfahren *hinsichtlich der Validität* beurteilt. Diese Beurteilung ist wichtig und sollte explizit im Bericht genannt sein. Zusätzlich wird eine Angabe zum Auslöser für eine Revalidierung des Reinigungsverfahrens gegeben. Eine Revalidierung erfolgt dabei z. B. üblicherweise bei gravierenden Anlagenänderungen bzw. Änderungen des Reinigungsverfahrens.

Der Validierungsbericht wird von der Produktionsleitung sowie der Leitung der Quality Unit freigegeben (zum Bericht s. PI 006-3, Pkte. 7.4.3; 7.3.6; 7.3.8; 7.5.1 [1]).

9. Fazit

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 Be-

hälterlagers 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 umsetzbar, 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. Dadurch kann 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 bei der Durchführung von gesamten Reinigungsvalidierungsprojekten enorm steigern.

LITERATUR

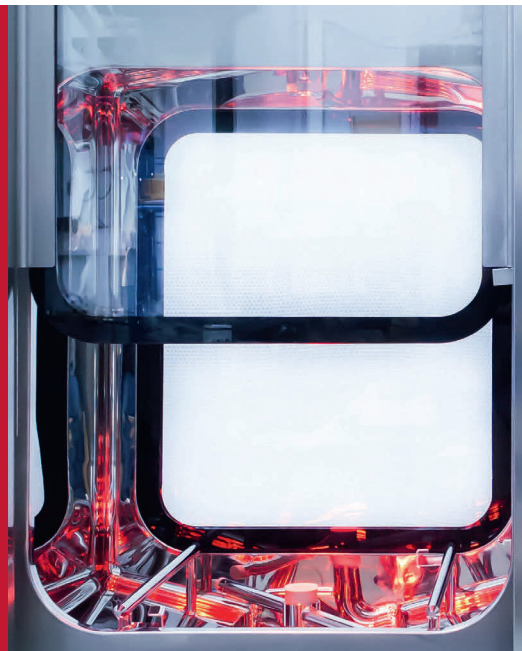
- [1] PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention "Recommendations on ... Cleaning Validation". PI 006-3; Sept. 2007.
- [2] ICH International Conference on Harmonisation "Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients". ICH Q7. Nov. 2000.
- [3] FDA Guide of Inspections of Validation of Cleaning Processes, Jan. 2006.
- [4] ZLG Aide Memoire „Inspektion von Validierung und Qualifizierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle“, Kapitel 7.
- [5] EMA/2012: "Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities" (in Kraft seit 01.06.2015).
- [6] EG-GMP-Leitfaden 2015, Annex 15 (Kapitel 10.6).
- [7] ICH Q3C (R5)/2006 on Impurities: "Guideline for Residual Solvents".
- [8] VICH GL18, App.3/1999-Rev.1: "Residual Solvents in ... Active Substances and Excipients".
- [9] Allhenn D, Anhalt E. Auswahl von Akzeptanzkriterien für die Reinigungsvalidierung von Mehrzweckanlagen. Ein Positionspapier des Pharmazeutisch-technischen Ausschusses im BAH. Pharm Ind. 2015; 77(7):1074–80.
- [10] Anhalt E. Reinigungsvalidierung, Sichtbar sauber oder analytischer Nachweis. Pharm Ind. 2016; 78(1):96–8.
- [11] Münsch D. Reinigungsvalidierung in der biotechnologischen Wirkstoffproduktion. Pharm Ind. 2018; 80(7):987–96.

Chefredaktion: Claudius Arndt. Sekretariat: Gudrun Below. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25 94 00, Fax: +49 (0) 75 25 94 01 80. e-mail: redaktion@ecv.de. <http://www.ecv.de>. Herstellung: rdzGmbH / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.

Reinigungsanlagen von Müller Cleaning heben sich ab.

In Funktionalität und Betriebssicherheit.

Hygienesdesign neuester Stand. Beste Waschdynamik.



**MÜLLER**
CLEANING

Kleinteilewaschmaschinen
Tablettenstempel-
reinigungsanlagen
Fassreinigungsanlagen
Containerreinigungsanlagen

Ein Unternehmen der Müller Group
www.mueller-group.com