

# Sechs Schritte zum Erfolg

Effiziente und Kosten sparende Reinigungsvalidierung im Wirkstoffbereich bei Mehrproduktanlagen

Die Anforderungen seitens der Behörden an die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe sind in den vergangenen Jahren stetig gestiegen. In diesem Zusammenhang wird auch die Notwendigkeit gesehen, die Reinigung von Wirkstoffanlagen nach validierten Verfahren durchzuführen – besonders dann, wenn sie als Mehrproduktanlagen (Multi-Purpose) betrieben werden.

JÖRG KOPPENHÖFER

**D**er Ablauf eines Reinigungsvalidierungsprojekts gliedert sich prinzipiell in sechs Schritte.

Im **ersten Schritt** werden die Verantwortlichkeiten festgelegt. Dazu ist zunächst einmal die Frage der Produktverantwortung zu klären. Grundsätzlich hat gemäß den GMP-Regelwerken der Herstellungsleiter des entsprechenden GMP-Produkts die Produktverantwortung. Er hat dafür zu sorgen, dass alle GMP-Anforderungen, also auch die, die hinsichtlich der Reinigung an die Produktionsanlage gestellt werden, in die Praxis umgesetzt werden. Der Herstellungsleiter ist somit, zusammen mit der Qualitätssicherung, für die gesamte Validierung verantwortlich. In Wirkstoffbetrieben wird die Aufgabe des Herstellungsleiters oft von den entsprechenden Betriebsleitern übernommen.

Um die umfangreichen Aufgaben eines Validierungsprojekts zu bewältigen, hat sich in der Praxis die Bildung eines sog. Validierungsteams bewährt. Der Herstellungsleiter bestimmt die für die speziellen Aufgaben der Validierung zuständigen Personen. Für umfangreiche Projekte kann zur Umsetzung auch ein Projektkoordinator bestimmt werden. Im Validierungsteam werden der Umfang und die konkrete Durchführung des anstehenden Validierungsprojekts beschlossen. Alle Ergebnisse während der Validierung werden im Team besprochen und bewertet. Das Validierungsteam entscheidet abschließend über den Erfolg des durchgeführten Validierungsprojekts. Mitglied

Der Autor ist Mitarbeiter der gempex GmbH, Mannheim.

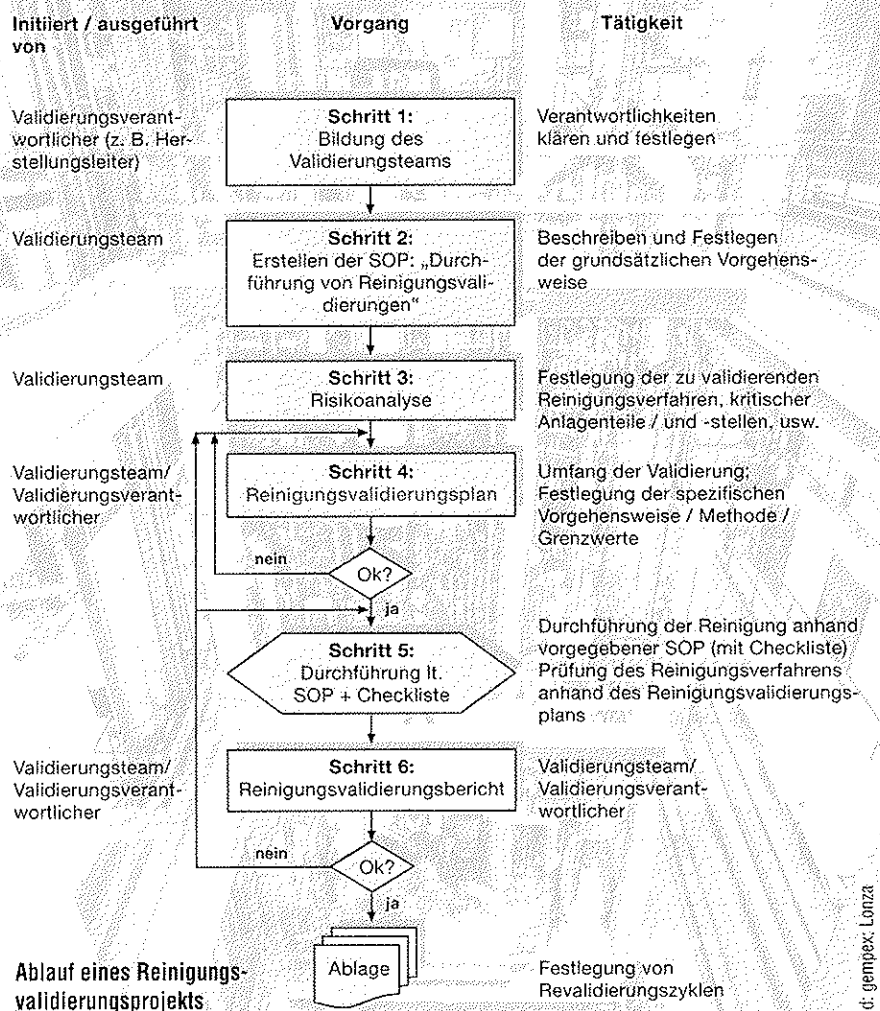


Bild: gempex, Lanza

des Validierungsteams ist neben dem Herstellungsleiter immer die entsprechende Einheit zur Qualitätssicherung.

Im **zweiten Schritt** wird durch das Validierungsteam eine allgemein gültige SOP zur Durchführung von Reinigungsvalidierungen erstellt und verabschiedet. Diese enthält die grundsätzliche Vorgehensweise für Reinigungsvalidierungen und sollte mit allen Betroffenen des Wirkstoffbetriebs abgestimmt werden, um ein einheitliches Vorgehen sicherzustellen und Missverständnisse zu vermeiden. Die SOP sollte zunächst den Ablauf ganz allgemein beschreiben. Weiter sollten alle bei der Validierung zwingend anzufertigenden Dokumente und der angedachte Inhalt dieser Dokumente festgelegt werden. Die SOP sollte folgende Angaben enthalten:

■ Vorgehensweise des Ablaufs von Reinigungsvalidierungen allgemein.

- Aufbau, Inhalt und Durchführung der Risikoanalyse „Reinigung“.
- Aufbau und Inhalt des Reinigungsvalidierungsplans.
- grundsätzliche Durchführung der Reinigung während der Validierung.
- Dokumentation, die zwingend nötig ist.
- Aufbau und Inhalt des Reinigungsvalidierungsberichts.

## Durchführung der Risikoanalyse „Reinigung“

Die Risikoanalyse „Reinigung“, der **dritte Schritt**, enthält alle Reinigungsschritte/-verfahren der gesamten Anlage. Diese werden durch das Validierungsteam in zu validierende (kritische) und in nicht zu validierende (unkritische) Schritte/Reinigungsverfahren eingeteilt. Die Wahl der kritischen Reinigungsschritte ist im Wesentlichen abhängig von den Reinheits-

anforderungen, die an die in der Anlage gehandhabten Produkte gestellt werden, und von der Art und den Eigenschaften der potentiellen Verunreinigungen. Folgendes ist dabei zu berücksichtigen:

- die Verwendung der in der Anlage hergestellten Produkte (Einsatz bei welchen Pharmaprodukten? Wie kommen diese Pharmaprodukte beim Menschen zur Anwendung – topisch, oral, parenteral?);
- die weitere Verarbeitung der Produkte (direkter Einsatz oder folgt vor der Formulierung eine weitere Umwandlung?);
- die festgelegten Produktspezifikationen (z.B. mikrobielle, partikuläre Anforderungen);
- mögliche Zerfalls- oder Nebenprodukte bei den verwendeten Stoffen;
- mögliche Verunreinigungen, die von außen in die Anlage gelangen könnten (Wird die Anlage geschlossen betrieben?);
- verwendete Reinigungsmedien (Verunreinigungen durch die Reinigungsmedien selbst – z.B. Detergenzien).

Zusätzlich ist bei der Auswahl der kritischen Reinigungsverfahren/-schritte zu beachten, welche Anforderungen bezüglich Reinigbarkeit an die einzelnen Anlagenteile gestellt werden:

- Liegt eine Mehrprodukteanlage vor (Multi-Purpose)? Sind alle Anlagenteile dabei betroffen?
- Wo befinden sich die für die Reinigung kritischen Stellen bzw. Anlagenkomponenten (z.B. Toträume, schlecht zu reinigende Stellen)?
- Bei welchen Teilen kommt es auf eine sehr gute Reinigung an?
- Gibt es CIP/SIP-Anforderungen?
- Wie sind die Reinigungsabläufe sinnvoll zu gestalten (z.B. Zeitpunkt der Reinigung, Reinigungsintervalle)?

Die zu validierenden Reinigungsschritte werden nun in ihrem Ablauf kurz beschrieben und für jeden Schritt die für die Reinigung kritischen Anlagenstellen/-komponenten festgelegt. Für jede kritische Stelle wird eine vorgesehene Prüf- oder Probenahmestelle angegeben. An diesen können dann visuelle oder analytische Untersuchungen durchgeführt werden. Die Festlegung der kritischen Stellen kann mittels Zeichnungen (z.B. entsprechend markierte R&I- oder Apparateschemata, siehe Bild rechts) geschehen und sollte im Validierungsteam abgestimmt werden. Im Validierungsplan werden dann die kritischen Prüf-/Probenahmestellen zusammen mit den dort durchgeführten Prüfungen (visuell/analytisch) und den Prüfmethode festgelegt.

Bevor mit dem vierten Schritt, der Erstellung des Reinigungsvalidierungsplans begonnen wird, muss als Grundvoraussetzung eine Reinigungs-SOP vorhanden sein, in der die Durchführung

des Reinigungsverfahrens/Reinigungsschritts eindeutig festgelegt ist. Bevor das Reinigungsverfahren nicht in einer SOP beschrieben wurde, ist eine Validierung nicht möglich. In der Reinigungs-SOP wird die Durchführung der Reinigung mit den vorzunehmenden Tätigkeiten beschrieben (Verantwortlichkeiten, Ablauf der Reinigung, Probenahmen, Dokumentation, etc.). Dies kann beispielsweise anhand einer Reinigungscheckliste geschehen. Diese Checkliste soll zunächst dem Ablauf der Reinigung im Routinebetrieb entsprechen und wird vor der Durchführung der Validierung erstellt. Für die Validierung kann diese Checkliste dann dem möglicherweise erhöhten Prüf- und Probenahmeaufwand bei der Durchführung der Validierung angepasst werden.

### Erstellung des Reinigungsvalidierungsplans

Vom Validierungsteam wird nun, abhängig von den Ergebnissen der Risikoanalyse, für die dort festgelegten, zu validierenden Reinigungsverfahren/-schritte ein Reinigungsvalidierungsplan erstellt. Dieser Plan legt den Umfang der Reinigungsvalidierung für jedes einzelne Verfahren/Schritt fest, beschreibt die spezifische Vorgehensweise und enthält als Kernstück den Prüf-/Probenahmeplan. Der Validierungsplan sollte im Validierungsteam freigegeben werden. Der Inhalt des Reinigungsvalidierungsplans sollte sich wie folgt zusammensetzen:

- Beschreibung der spezifischen Vorgehensweise bei der Validierung (Beschreibung des Ablaufs, der Durchführung und den Verweis auf die gültige Reinigungs-SOP);
- Festlegung der verwendeten Reinigungsmittel;
- Festlegung des Prüf-/Probenahmeplans mit Ort und Zeitpunkt der Probenahme, Beschreibung der Prüfstellen;
- Festlegung der Prüf-/Auswertemethoden und der zugehörigen Akzeptanzkriterien für eine erfolgreiche Validierung; die Akzeptanzkriterien sollten wissenschaftlich begründet werden;
- Festlegung der Folgemaßnahmen bei Abweichungen;

■ Auflistung der bei der Validierung zu erstellenden Dokumentation.

Zur Reduzierung des Validierungsaufwands ist es insbesondere bei Wirkstoffanlagen üblich zur Erhöhung der Effizienz und als Kosten sparende Maßnahme, folgende Überlegungen/Bewertungen anzustellen und diese im Validierungsplan zu dokumentieren:

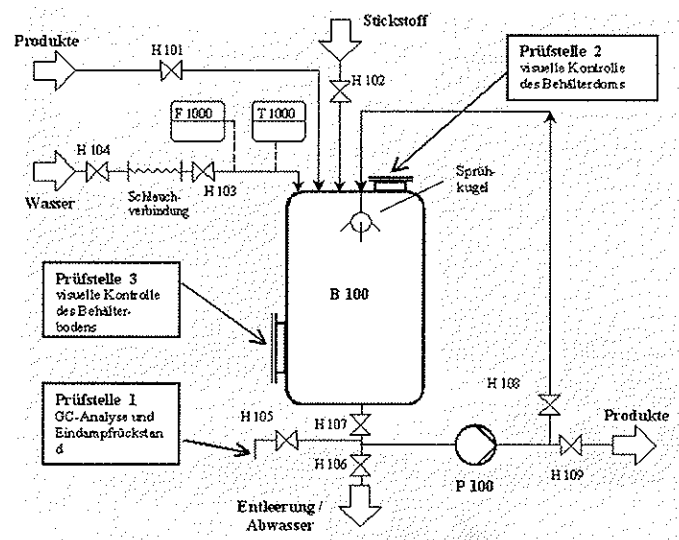
#### Bildung von Apparategruppen

Können die Ergebnisse der Validierung des entsprechenden Reinigungsverfahrens auf 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 Produktfamilien

Können bei der Durchführung der Validierung bezüglich den Eigenschaften der abzureinigenden Verunreinigungen Produktfamilien mit ähnlichen Eigenschaften gebildet werden? Die Validierung braucht dann nur für die Kontaminante mit den schlechtesten Eigenschaften durchgeführt zu werden (worst case). Im Allgemeinen wird hierzu die Löslichkeit der Kontaminante in den eingesetzten Reinigungsmedien herangezogen. In bestimmten Fällen kann aber auch die Toxizität ausschlaggebend sein.

Anhand des Reinigungsvalidierungsplans, der Reinigungs-SOP bzw. der zur Anweisung gehörenden Checkliste wird im **fünften Schritt** die Reinigungsvalidierungsfahrt durchgeführt. Es ist dabei zu beachten, dass immer nach der vorgegebenen Reinigungsanweisung (SOP/Checkliste) vorgegangen wird. Abweichungen werden in die Checkliste einge-



Festlegung kritischer Reinigungsstellen anhand von Prüf-/Probenahmestellen (Beispiel R&I-Schema)

# Anlagen für sterile Herstellung und Qualitätsprüfung

Anlagenqualifizierung unter  
Berücksichtigung der aktuellen  
Anforderungen der FDA bezüglich  
GMP, GAMP4 und 21 CFR Part 11



## Heissluftsterilisatoren

- Klasse 100 (Klasse 5 n. EN ISO 14644) bis 250°C
- Individuallösungen für Trocknung, Sterilisation und Depyrogenisierung
- Beschickung über Edelstahl-Transportwagen oder Hördensysteme
- Transportsysteme mit Anbindungsmöglichkeit an Transferisolatoren gewähren höchsten Produktschutz



LABOR- UND PHARMATECHNIK

Fabrikstraße 2  
79312 Emmendingen  
Tel.: +49 (0) 7641 9265-0  
Fax: +49 (0) 7641 47972  
info@ehretlab.com  
www.ehretlab.com

Zertifiziert nach ISO 9001-2000

## Weitere Produkte:

- Trockenschränke
- Brut- und Kühl-Brutschränke
- Mikrobiologische Sicherheitswerkbenke (n. EN 12469)
- Technik für Tierhaltung

# WÄRMEN KAMMER

Heizenergien wahlweise:  
Elektro, Dampf, Thermalöl  
Heisswasser.

Material: Edelstahl, Stahl  
lackiert oder verzinkt,  
Aluminium

EX-Schutz

Zubehör:  
WHG-Auffangwannen,  
Rollenbahnen,  
Wetterschutz,  
Beschickungsgeräte.

**WILL & HAHNENSTEIN GMBH**  
Talbahnstraße 1, D-57562 Herdorf  
Tel. (0 27 44) 93 17-0, Fax (0 27 44) 93 17-17  
E-Mail: info@will-hahnenstein.de  
www.will-hahnenstein.de

1919

## Validierung

tragen und so erfasst. Dies ist wichtig, um bei der Nichterfüllung von Akzeptanzkriterien (Abweichungen) mit entsprechenden Maßnahmen reagieren zu können. Die Abweichungen werden im Reinigungsvalidierungsbericht beurteilt und die daraus folgenden Maßnahmen festgelegt.

## Erstellung des Reinigungsvalidierungsberichts

In einem Reinigungsvalidierungsbericht, dem **sechsten Schritt**, werden schließlich für jede einzelne Validierungsfahrt die Ergebnisse und Abweichungen übersichtlich zusammengestellt. Dies kann anhand von Tabellen oder Diagrammen erfolgen. Abweichungen, die während der Durchführung der Reinigungsvalidierungsfahrt vorkommen, könnten sein:

- Die Reinigung wurde nicht gemäß der SOP/Checkliste durchgeführt.
- Die Proben wurden nicht an den vorgesehenen Stellen genommen.
- Es wurde vergessen, an bestimmten vorgesehenen Stellen Proben zu nehmen.
- 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 eventuell vorgekommenen Abweichungen werden betrachtet und bewertet und konkrete Folgemaßnahmen, schon für die nächste Validierungsfahrt, festgelegt. Folgemaßnahmen könnten beispielsweise sein:

- Das Personal muss entsprechend geschult werden.
- Die durchgeführte Validierungsfahrt muss wiederholt werden.

Besonders kritisch zum Nachweis der Validität des Reinigungsverfahrens sind:

- Überdenken der Akzeptanzkriterien für eine Prüfmethode.
- Änderung des Reinigungsverfahrens.
- Überarbeitung des Reinigungsvalidierungsplans.

Nach i.d.R. drei erfolgreichen Reinigungsfahrten wird ein Gesamtbericht erstellt. Dieser fasst alle wesentlichen Ergebnisse zusammen und beurteilt das Reinigungsverfahren hinsichtlich der Validität. Zusätzlich wird eine Angabe zum Zeitintervall oder dem Auslöser für eine Revalidierung des Verfahrens gegeben.

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 erheblich steigern.

## Weitere Informationen über:



[www.process.de](http://www.process.de)

• Hier finden Sie den Artikel in voller Länge zum Download

• Das Leistungsspektrum von gempex



**Kontakt:**

Oliver Bosnjak:  
o-bosnjak@gempex.com

Anmerkung: Die Durchführung von Reinigungsvalidierungen im Wirkstoffbereich wurde hier verkürzt vorgestellt. Den vollständigen Artikel mit Beispielen und Literaturhinweisen können Sie über den Fachartikel-LinkService downloaden.