

Reinigungsvalidierung

Regularien und Guidelines / Toxikologie-Akzeptanzkriterien / Beispiele aus der Praxis

Raimund Brett

gempex GmbH, Mannheim

Reinigungsvalidierungen in der Herstellung von Wirkstoffen und Arzneimitteln sind schon seit den 1990er-Jahren gefordert. Gerade bei Mehrproduktanlagen und -ausrüstungen soll damit sichergestellt werden, dass eine Kontamination des nachfolgenden Produkts mit dem Vorprodukt verhindert wird. Gleiches gilt für die Vermeidung von Kontaminationen mit Reinigungsmitteln sowie mikrobiologischen oder partikulären Verunreinigungen. Da es sich nicht um ein neues Konzept handelt, sollte man meinen, dass alle Aspekte hinlänglich bekannt und beachtet werden? Auf diese zugegebenermaßen rhetorische Frage gibt es eine einfache Antwort: nein, leider nicht. Das liegt zum einen daran, dass im Zeitraum von 1990 bis heute die Anforderungen an die Reinigungsvalidierung durch die Behörden konkretisiert wurden und der Stand von Wissenschaft und Technik in bestehenden Reinigungsvalidierungen z. T. noch nicht entsprechend berücksichtigt ist. Zum anderen liegt es daran, dass mit neuen Klassen von Arzneimitteln Produktionsverfahren eingeführt werden bzw. wurden für die die bisherigen Konzepte der Reinigungsvalidierung nicht passen, z. B. die Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP).

Dieser Artikel benennt die aktuellen Regularien und Guidelines, geht auf die neu definierten, die Toxikologie berücksichtigenden Akzeptanzkriterien ein und zeigt Vorschläge auf, wie eine Umsetzung in der Praxis aussehen könnte.

Auf Grund der unterschiedlichen Komplexität von Herstellungsprozessen ist es nicht möglich, eine allgemeingültige Lösung für alle Anwendungsfälle zu finden. Vielleicht können aber die Beispiele eine Hilfestellung bei der Umsetzung geben.

Grundlagen

Die regulatorischen Grundlagen für die Reinigung von Anlagen und die damit verbundene Reinigungsvalidierung sind hinlänglich bekannt und schon in vielen Veröffentlichungen und Vorträgen dargestellt worden. Daher soll das hier nicht ausführlich wiederholt werden, nur die wichtigsten Regularien bzgl. Reinigung und Reinigungsvalidierung seien stichpunktartig aufgelistet.

- grundsätzliche Anforderungen zur Reinigung und somit zur Vermeidung von Kreuzkontamination: EudraLex Volume 4 Teil I Kapitel 3 (Räumlichkeiten und Ausrüstung) sowie Kapitel 5 (Produktion), besonders 5.19 und 5.20
- Grundlagen für die Validierung von Reinigungsverfahren in der Europäischen Union: Annex 15 zu den EU-GMP-Regeln (insbesondere Kapitel 10)

- Regelungen zur Bestimmung von toxikologischen Grenzwerten: Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012)
- Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and Guideline on set-

AUTOR



Raimund Brett

ist Principal Consultant bei der gempex GmbH. Als geprüfter Industriemeister der Fachrichtung Pharmazie war er in der Herstellung steriler Arzneimittel und der galenischen Entwicklung oraler Arzneiformen tätig. Weitere Karrierestationen umfassen die Schichtleitung einer Produktionsstätte für feste, orale Darreichungsformen, die Betriebsleitung eines Verpackungsbetriebs sowie das Qualitätsmanagement einer CMO eines Anlagenherstellers. Raimund Brett verfügt über Erfahrungen im Outsourcing klinischer Prüfmuster, der Leitung einer sterilen Klinikmusterherstellung und als Auditor für Impfstoffe und Diagnostika. Seit 2015 betreut er als Consultant Kunden in der Lifesciences-Industrie bei Fragestellungen der Validierung, Qualifizierung und der allgemeinen GMP-Compliance. Er gibt Schulungen und führt Third-Party-Audits bei Auftragsherstellern, Laboratorien und Distributoren durch. Fachliche Steckbriefe sind die effiziente Umsetzung von Regularien in die GMP-Praxis und GMP für neue Therapieformen.

ting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012)

- für den Bereich der US-FDA:
 - 21 CFR 210 und 211 Subpart D Equipment Sec. 211.67
 - Guide to inspection of validation of cleaning processes
- International können folgende Guidances von Interesse sein:
 - Health Canada: Guide-0028: Cleaning Validation Guideline
 - WHO: Supplementary Guidelines on good manufacturing practices: Validation/Appendix 3
 - PIC/S: Aide-Mémoire: Cross Contamination in Shared Facilities
 - PIC/S PE-009 Anhang 15 (identisch mit Annex 15 in der EU)
 - PDA: Technical Report No. 29: Points to consider for cleaning validation und Technical Report No. 49: Points to consider for biotechnology cleaning validation

Die Gemeinsamkeiten in den regulatorischen Grundlagen sind schon recht groß. Es geht vorrangig immer um die Vermeidung der Verunreinigung eines Folgeprodukts mit dem aktiven Bestandteil eines Vorprodukts, eines verwendeten Reinigungsmittels oder mit mikrobiologischen Verunreinigungen (Kontaminanten). Da eine absolute Vermeidung von Verunreinigungen nur für ganz wenige Fälle tatsächlich gefordert ist (z. B. β -Lactam-Antibiotika, bestimmte Allergene oder sehr toxische Wirkstoffe), sind Grenzwerte gemäß den Eigenschaften der Kontaminanten nach dem Stand von Wissenschaft und Technik festzulegen. Bei dieser Festlegung der Grenzwerte sind bestimmte Eigenschaften der möglichen Verunreinigung zu berücksichtigen. Die Anwendung von Bracketing-Konzepten und Worst-Case-Substanzen für die Reinigungsvalidierung ist auch ein vielfach erwähntes und beschriebenes Thema.

Wichtig ist, dass die genannten Regularien die Empfehlungen geben, die Reinigungsvalidierung risikobasiert aufzubauen. Dies ist ein Punkt, welcher sich in der Umsetzung aber als durchaus anspruchsvoll erweisen kann. Denn wie macht man eine Risikoanalyse für z. B. die Inhaltsstoffe oder die Probenahmepunkte?

Bevor über diese Punkte gesprochen werden soll, ist es hilfreich, noch einen anderen Aspekt zu betrachten: Nämlich die Toxikologie.

Anmerkungen zu Toxikologie und Grenzwerten

In der Europäischen Union wurde mit der Überarbeitung des Annex 15 eingeführt, dass die Akzeptanzgrenzwerte für die Reinigungsvalidierung um einen toxikologischen Grenzwert zu erweitern sind: der PDE-Wert (Permitted Daily Exposure). Zunächst wurde angenommen, dass dieser Grenzwert die bis dahin genutzten Kriterien, wie das 10-ppm- und das 1/1 000-Dosis-Kriterium, ablösen würden. Dies ist aber nicht der Fall. Es gilt immer noch das Primat, dass der strengste Grenzwert zu verwenden ist.

Im Annex 15 ist nun also dieser PDE-Wert erwähnt (Kapitel 6.10). Dieser soll gemäß der ebenfalls im Kapitel 6.10 erwähnten Guideline (Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities) ermittelt werden. Der PDE findet aber nicht dort seine erste Erwähnung, sondern bereits zuvor in der ICH Q3C "Guideline for residue solvents". In dieser geht es um erlaubte Rückstände von Lösungsmitteln in Wirkstoffen. Die Ermittlung des PDE-Werts ist in der ICH-Guideline dabei wesentlich ausführlicher beschrieben als in der EU-Guideline. Während die ICH bei der Berechnung vom NOEL (No Observed Effect Level) ausgeht, nutzt die EU den NOAEL (No Observed Adverse Effect Le-

vel). Dies kann u. U. zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Daher ist es wichtig, dass man sich der Unterschiede in den Definitionen bzw. Berechnungen bewusst ist.

Der Annex 15 spricht hauptsächlich von Wirkstoffen und von Produkten und lässt dabei die Reinigungsmittel außer Acht. Bei Reinigungsmitteln wird i. d. R. der ADI (Acceptable Daily Intake) als toxikologischer Grenzwert verwendet. Als Basis für diesen ADI wird der NOEL verwendet, welcher vom LD₅₀-Wert abgeleitet wird. Da Reinigungsmittel als chemische Stoffe in der EU unter die Regelungen des REACH (Europäische Chemikalienverordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe) fallen, kommt noch eine weitere Kenngröße ins Spiel, der DNEL (Derived No Effect Level).

Um im Dickicht der Abkürzung zur Toxikologie nicht die Übersicht zu verlieren, sei diese kurze Übersicht zur Referenz empfohlen (Tab. 1):

Die Berechnung des PDEs ist in der Guideline der EU angegeben und stellt noch immer eine gewisse Herausforderung dar. So müssen die in der Berechnung zu berücksichtigenden Faktoren auf die Quelle der verwendeten Daten zurückgeführt werden können. Sprich, die entsprechenden Studien und oder Publikationen. Als dann müssen die Daten noch toxikologisch bewertet werden, was die Einbindung eines Toxikologen in die Berechnung des PDEs unerlässlich macht.

Es ist zu beachten, dass bei der Nutzung des PDE-Konzeptes kein Schwellenwert für die genotoxische Aktivität vorgesehen ist. Das bedeutet, dass der PDE bei solchen Substanzen nicht zum Einsatz kommen kann. Unter diesen Umständen kann der TTC (1,5µg/Tag) gemäß der EMA „Guideline on the limits on genotoxic Impurities“ als Basis für die Berechnung des Grenzwertes genutzt werden. Dieses Vorgehen wäre allerdings nicht gerechtfertigt für

■ **Tabelle 1****Abkürzungen zur Toxikologie.**

Abkürzung	Definition	Erläuterung
ADE	Allowable Daily Exposure, Acceptable Daily Exposure	Identisch zu PDE
ADI	Acceptable Daily Intake	Eine Bezeichnung aus dem Bereich des Risikomanagements von chemischen Stoffen, die Menschen aufnehmen können. Dabei bezeichnet der ADI die Dosis eines <i>chemischen Stoffes</i> , bei der eine <i>lebenslange tägliche Einnahme</i> (Nahrungsmittel, Wasser, Hand-zu-Mund-Übertragung usw.) als medizinisch unbedenklich betrachtet werden kann. Der ADI berechnet sich unter Verwendung eines <i>Sicherheitsfaktors</i> , i. d. R. 100, auf den NOAEL-Wert der empfindlichsten Prüfspezies. Dies dient zur Berücksichtigung der Unterschiede zwischen den Spezies, sowie den Unterschieden in der Toxikokinetik als auch der Toxikodynamik.
DNEL	Derived No Effect Level	Er beschreibt den <i>Expositionsgrenzwert</i> , unterhalb dessen ein chemischer Stoff zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führt. Der DNEL wird berechnet basierend auf dem NOAEL und unter Verwendung von Bewertungsfaktoren für Schwankungen innerhalb der Spezies (Intraspezies), Unsicherheiten bei der Übertragung auf andere Spezies (Interspezies), Dauer und Datenqualität der Studien. Der DNEL kann für verschiedene Expositionsrouten berechnet werden.
DMEL	Derived Minimal Effect Level	Der DMEL ist die <i>abgeleitete Expositionshöhe</i> , die einem geringen theoretisch möglichen Risiko, dass es zu einer Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit kommt, entspricht. Er spiegelt ein niedriges, tolerierbares Risiko wider. DMEL-Werte werden vor allem für krebserzeugende Stoffe aufgestellt, für die sich keine toxikologische Wirkschwelle ermitteln lässt.
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	Der NOAEL entspricht der höchsten Dosis oder Expositionskonzentration eines Stoffes in subchronischen oder chronischen Studien, bei der keine statistisch signifikante behandlungsbedingte <i>schädigende</i> Wirkung beobachtet werden kann.
NOEL	No Observed Effect Level	Der NOEL entspricht der höchsten Dosis oder Expositionskonzentration eines Stoffes in subchronischen oder chronischen Studien, bei der keine statistisch signifikante behandlungsbedingte Wirkung <i>beobachtet oder erwartet</i> werden kann.
LD ₅₀	Letale Dosis 50	Der LD ₅₀ -Wert gibt die Menge eines chemischen Stoffes an, bei der 50 % einer Population bestimmter Lebewesen (Versuchstiere) sterben.
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	Niedrigste Dosis eines verabreichten chemischen Stoffes, bei der in subchronischen oder chronischen Studien noch Schädigungen beobachtet wurden.
LOEL	Lowest Observed Effect Level	Niedrigste Dosis eines verabreichten chemischen Stoffes, bei der in subchronischen (tägl. Verabreichung über 90 Tage) oder chronischen (tägl. Verabreichung über mindestens 12 Monate) Studien noch Wirkungen beobachtet wurden.
PDE	Permitted Daily Exposure	Der PDE bezeichnet die Menge eines Stoffes, bei der es unwahrscheinlich ist, dass sie Nebenwirkungen hervorruft, wenn eine Person dieser Menge lebenslang ausgesetzt ist. Die Begriffe PDE und ADE werden von der EMA als synonym erachtet.
TTC	Threshold of Toxicological Concern	Der TTC ist ein pragmatisches Vorgehen zur Risikobeurteilung basierend auf dem Prinzip, dass ein Expositionslimit für Menschen von chemischen Stoffen bestimmt werden kann, unter dem eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für ein wahrnehmbares Risiko besteht.

Substanzen, für die ausreichend Daten zur Kanzerogenität verfügbar sind.

Bei Reinigungsmitteln stellt sich die Situation etwas anders dar. Für bekannte Reinigungsmittel kann der Hersteller meist einen ADI-Wert angeben. Berechnet wird dieser basierend auf dem NOEL-Wert und einem Sicherheitsfaktor. Der verwendete NOEL-Wert errechnet sich auf Basis des LD₅₀-Wertes unter Zuhilfenahme des sog. Layton-Faktors. Bei neuen Reinigungsmitteln, die unter

die REACH-Verordnung fallen, wird der LD₅₀-Wert i. d. R. nicht mehr ermittelt. Da es sich beim LD₅₀-Wert nur um eine Angabe zur akuten Toxizität handelt, ist die Umrechnung in einen Grenzwert für eine chronische Belastung schwer zu rechtfertigen. Somit wird neuerdings der DNEL-Wert für Reinigungsmittel verwendet. Da Reinigungsmittel aus Mischungen unterschiedlicher Stoffe bestehen können und der DNEL-Wert oft nur für die Bestandteile der Mischung vorliegt, sollte in solchen

Fällen der DNEL-Wert des kritischsten Stoffes verwendet werden.

- Die Kriterien 1/1 000 Dosis und 10 ppm sind zusätzlich zum PDE oder anderen toxikologischen Grenzwerten bei der Auswahl des Akzeptanzkriteriums immer noch zu beachten.
- Der LD₅₀-Wert zeigt die akute Toxikologie eines Stoffes und sagt wenig über die chronische Toxizität.

- Die Berechnung des PDE muss durch eine Person erfolgen, die eine entsprechende Ausbildung in Toxikologie nachweisen kann.

Aller Anfang ist kompliziert: Konzept Reinigungsvalidierung

In der Regel steht am Anfang der Reinigungsvalidierung die Entwicklung eines geeigneten Konzeptes. Dieses Konzept sollte die Methoden bzw. Anforderungen für die folgenden Punkte festlegen:

1. Verantwortlichkeiten
2. Risikobewertung der Produkte
3. Matrix für Anlagen und Geräte
4. Festlegung der zu verwendenden Musterzugsmethoden (Swab, Final Rinse, Post Final Rinse)
5. Analytische Methoden (Validiert, Wiederfindungsrate pro Musterzugsmethode)

6. Berechnung erlaubter Übertragungen (MACO) und akzeptierter Rückstände pro Methode
7. Dokumentation
8. Häufigkeit und Umfang von Revalidierungen
9. Umgang mit Änderungen und Abweichungen

Die vorhergehende Auflistung besitzt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Bei einem Ranking zur Frage, bei welchen Punkten man die meisten Schwierigkeiten hätte, würden mit Sicherheit die Punkte 2 und 3 die vordersten Plätze belegen.

Risikobewertung von Produkten

Die Auswahl der Produkte, mit denen die Reinigungsvalidierung durchgeführt werden soll, ist nicht trivial, hängt doch davon der Umfang der Validierung ab oder vielleicht auch die Entscheidung nach

spezifischem, dediziertem Equipment.

Es gibt einige Möglichkeiten, wie man ein Worst-Case-Produkt bestimmen kann. Allen Möglichkeiten gemein ist, dass man zunächst Kriterien für die Auswahl definiert. Die folgenden Kriterien sind denkbar:

- Löslichkeit
- Maximale Tagesdosis
- Formulierung
- Reinigbarkeit
- Karzinogenität/Genotoxizität
- Minimale Dosis
- Produkttyp
- Allergen
- PDE
- NOEL
- Darreichungsform

Zu den Kriterien Formulierung, Produkttyp und Darreichungsform sind folgende Anmerkungen zu machen:

- Formulierung: Hier geht es darum, ob die Formulierung, in der sich der Wirkstoff befindet, besondere

■ **Tabelle 2**

Beispiel Tabelle Bewertung Kriterien.

Risk Number	Löslichkeit in Wasser		Mindest-Tagesdosis oder PDE	Allergen	Formulierung
1	Leicht löslich	≥ 50 %	≥ 200 mg	Nein	Nicht spezifisch
2	Löslich	3–50 %	16–200 mg		Farbstoff
3	Schwer löslich	0,1–3 %	7,6–15 mg		Konservierungsmittel oder Farbstoffe
5	Sehr schwer löslich	0,01–0,1 %	2,9 µg–7,5 mg		Geruch
7	Unlöslich	≤ 0,01 %	≤ 2,8 µg	Ja	Fettmatrix

Anforderung an die Reinigung stellt. So könnte z. B. in einer oralen Darreichungsform eine Fettmatrix enthalten sein, die eine Reinigung erschwert. Auch möglich wäre ein Farbstoff in der Formulierung, welcher nur schwer zu entfernen ist. Bei biotechnologischen Produkten könnte vielleicht die Verwendung eines speziellen Puffers oder Mediums die Reinigungsergebnisse beeinflussen.

- **Produkttyp:** Besonders bei biotechnologischen Produkten kann dieser Punkt relevant sein. Handelt es sich z. B. um eine mRNA oder DNA, welche i. d. R. einfacher zu denaturieren/abzubauen ist als ein viraler Vektor, oder vielleicht sogar um ein Konjugat?
- **Darreichungsform:** Zu prüfen wäre, ob die Darreichungsform eine Auswirkung darauf haben kann, wie stark eine Oberfläche verschmutzt wird. Dies ist grade in der Verpackung interessant. Eine Filmtablette wird i. d. R. weniger Staub und somit anhaftendes Produkt verursachen als eine normale Tablette. Eine Kapsel mit beschichteten Pellets ist sicher nicht so riskant wie eine Weichgelatine-Kapsel, da diese i. d. R. mit einer öligen Flüssigkeit gefüllt sind.

Die nächste Hürde ist die Bewertung der gewählten Kriterien für die einzelnen Produkte/Wirkstoffe. Es gibt die Möglichkeit, die Bewertung pro Kriterium mit „Ja/Nein“ bzw. „größer als“ oder „kleiner als“ durchzuführen. Beispiel:

- **Löslichkeit:** praktisch unlöslich/ löslich
- **Maximale Tagesdosis:** < 100 mg
- **Formulierung:** keine schwer entfernbaren Bestandteile.

Bewertet man alle Produkte nach diesem Schema, kommt man pro Kriterium auf eine Worst-Case-Substanz, welche dann einer entsprechenden Reinigungsvalidierung zu unterziehen ist.

Der Vorteil dieser Methode ist eine relativ einfache Matrix, welche für Herstellungsbetriebe gut funktioniert, die ein recht stabiles Portfolio an Produkten haben.

Bei Betrieben, die viele unterschiedliche Produkte haben wie etwa Lohnhersteller oder auch Betriebe, die als sog. Launch Site ausgelegt sind, reicht eine solch einfache Bewertung i. d. R. nicht mehr aus. Grund dafür ist, dass die Anzahl möglicher Kandidaten für die Validierung recht groß werden kann. Zumal wenn man mehr Kriterien als die 3 oben erwähnten für die Bewertung heranziehen kann oder muss. In solchen Fällen könnte man folgenden Ansatz wählen:

Die Bewertung der Produkte erfolgt nicht mit einem Ja/Nein-Schema, sondern jedes Produkt erhält eine Risikozahl – eine Risiko-Prioritätsnummer (Risk Priority Number, RPN), wie sie aus einer FMEA bekannt ist. Nur, dass hier verschiedene Kriterien bewertet werden und nicht die Auswirkung, Entdeckungswahrscheinlichkeit und Auftretenswahrscheinlichkeit. Ein Beispiel könnte so aussehen:

Die Werte in der Tab. 2 sind als Beispiele zu sehen und können an die aktuellen Werte oder Formulierungen der vorhandenen Produkte angepasst werden.

Stellt man nun alle Produkte/Wirkstoffe in einer Tabelle gegenüber, kann man anhand der Risikozahl der einzelnen Kriterien und deren Multiplikation eine Risikozahl für das Produkt ermitteln (s. Tab. 3).

Mit dieser RPN ist es möglich, ein Ranking der einzelnen Produkte zu erstellen. Das Produkt mit der höchsten RPN ist zu validieren. Soll ein neues Produkt verarbeitet werden, so wird dies ebenfalls bewertet. Ist die RPN des neuen Produktes niedriger als die RPN des bereits validierten Produktes, so ist keine zusätzliche Reinigungsvalidierung erforderlich.

Die in diesem Beispiel verwendeten Risikozahlen enthalten bereits eine Gewichtung. Durch die Verwendung der Zahlenreihe 1, 2, 3, 5 und 7 wird sichergestellt, dass eine Bewertung von 5 oder 7 nicht akzeptiert wird ohne entsprechende Überkompensierung bei einem anderen Kriterium.

Da bei einer Reinigungsvalidierung immer das Reinigungsverfahren validiert wird, ist hier wichtig anzumerken: Wenn sich das Reinigungsverfahren ändert, ist eine neue Validierung durchzuführen. Das bedeutet auch, dass die Reinigungsvalidierung nur in dem Fall ausbleiben kann, in dem das neue Produkt eine niedrigere RPN hat und das Reinigungsverfahren das gleiche ist.

■ **Tabelle 3**

Beispiel-Tabelle Risikozahlen für Produkte.

API	Löslichkeit in Wasser	RN	Mindest-Tagesdosis oder PDE	RN	Allergen	RN	Formulierung	RN	Risk Priority Number
A	Leicht löslich	1	10 µg	5	Nein	1	Konservierungsmittel	3	15
B	Unlöslich	7	15 mg	3	Nein	1	Farbstoff	2	42
C	Leicht löslich	1	7,5 mg	5	Nein	1	Farbstoff	2	10
D	Leicht löslich	1	8 mg	3	Nein	1	Farbstoff	2	6

■ **Tabelle 4**

Reinigungsklassen.

Klasse	Equipment	Umfang der Validierung	Analytische Methoden
1	Direkter Kontakt mit mehreren Produkten oder Produktstufen (Mehrzweck)	Validierung für Produkt und Reinigungsmittel	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt: spezifisch (Ausnahme muss durch Risikobewertung begründet werden) • Reinigungsmittel: spezifisch oder unspezifisch, je nach verwendetem Reinigungsmittel • Mikrobiologie: Standard
2	Direkter Kontakt mit einem Produkt, einschließlich Produkten mit unterschiedlichen Konzentrationen des Wirkstoffs	Validierung für Reinigungsmittel	<ul style="list-style-type: none"> • Reinigungsmittel: spezifisch oder unspezifisch, je nach verwendetem Reinigungsmittel • Mikrobiologie: Standard
3	Kein direkter Kontakt mit einem Wirkstoff	Validierung für Reinigungsmittel	<ul style="list-style-type: none"> • Reinigungsmittel: spezifisch oder unspezifisch, je nach verwendetem Reinigungsmittel • Mikrobiologie: Standard

Risikobewertung Produkte

- Die Anwendung einer Produkt-Matrix zur Bestimmung des Worst-Case-Produktes ist allgemeine Praxis in der Industrie, obwohl dies z. B. im 21 CFR 211 nicht explizit erwähnt ist.
- Die Methode zur Bewertung der Produkte ist abhängig von der Art und der Menge der im Betrieb hergestellten Produkte (z. B. Lohnhersteller vs. Eigenproduktion).
- Die Reinigungsvalidierung bezieht sich immer auf die verwendete Reinigungsmethode. Verschiedene Reinigungsmethoden und -verfahren benötigen getrennte Validierungen.

Matrix für Anlagen und Geräte

Hat man sich auf ein Konzept für die Bewertung der zu validierenden Produkte geeinigt, sind als Nächstes

die zu validierenden Anlagen und Geräte auszuwählen.

Zunächst sollte eine Liste mit allen Anlagen und Geräten zusammengestellt werden, die für die Herstellung der verschiedenen Produkte benötigt werden (Anlagenketten). Gibt es mehrere Geräte von ein und demselben Typ, so kann man diese Anlagen auch gruppieren. Dieses Vorgehen empfiehlt sich, wenn viele gleiche bzw. gleichartige Geräte und Anlagen vorhanden sind. Anzumerken ist, dass man die Gleichartigkeit von Anlagen und Geräten nachvollziehbar belegen können muss. Die Zusammenstellung der Anlagenketten ist auch deshalb wichtig, weil bei der Übertragung von Rückständen in das folgende Produkt immer die gesamte produktberührende Oberfläche zu berücksichtigen ist.

Umfang der Reinigungsvalidierung

Um den Umfang von Reinigungsvalidierungen festzulegen, kann man

die in einer Herstellung verwendeten Geräte auch verschiedenen Einsatzklassen zuordnen. Dieses Vorgehen kann herangezogen werden, wenn es in der Herstellung ganz unterschiedliche Geräte gibt, welche z. B. dediziert für Produkte eingesetzt werden oder aber nur für Hilfsstoffe (z. B. Pufferherstellung) oder Geräte, auf denen verschiedene Produkte gefertigt werden.

In diesem Fall könnte man Reinigungsklassen verwenden und an diesen den Umfang der Validierung festmachen (s. Tab. 4).

Aus den zuvor angeführten Bewertungen kann so eine Übersichtsmatrix erstellt werden. Anhand der Tab. 5 lässt sich erkennen, dass die Reinigung am Transport-Container mit Produkt A und G durchgeführt werden muss. Der Herstellungstank, die Pumpe XY, das Manifold, die Pumpe AB und die Abfüllmaschine 4 sind hingegen mit Produkt A zu validieren. Die Abfüllmaschine 1 wird nur für ein Produkt verwendet und

■ **Tabelle 5**

Beispiel-Übersichtsmatrix: Welche Anlagen werden für die Herstellung welcher Produkte benötigt?

Anlagen	Produkt	A	B	C	D	E	F	G
	RPN	15	42	10	6	12	2	245
	Reinigungsmethode →	1	1	1	1	1	1	2
	Reinigungsstufe ↓							
Transport Container	1	X					X	X
Herstellungstank	1	X					X	
Pumpe XY	1	X					X	
Manifold	1	X					X	
Abfüllmaschine 1	2				X			
Abfüllmaschine 2	1							
Pumpe AB	1	X					X	
Abfüllmaschine 3	1							
Abfüllmaschine 4	1	X					X	

fällt somit in die Reinigungsstufe 2. Der Umfang der Reinigungsvalidierung umfasst somit nur das Reinigungsmittel. Obwohl auf der Abfüllmaschine 1 das Reinigungsverfahren 1 angewendet wird, das ebenfalls für die Abfüllmaschine 4 verwendet wird, muss die Reinigungsvalidierung auf Reinigungsmittel durchgeführt werden, wenn die Maschinen nicht baugleich sind.

Risikobasierte Festlegung der Probenahmepunkte

Hat man die Geräte und Anlagen für die Reinigungsvalidierung identifiziert, fehlt nun noch die Festlegung, wie und an welchen Punkten am Equipment Proben gezogen werden sollen.

Diese Festlegung sollte, wie alles andere auch, risikobasiert erfolgen. Eine entsprechende Matrix könnte wie folgt aussehen (Tab. 6) und ist für jedes Gerät zu erstellen.

Die Bewertung der Risiken kann nach dem schon oben beschriebenen Schema in 5 Stufen erfolgen (Tab. 7):

Ein wichtiges Hilfsmittel für die Dokumentation ist die Einbeziehung von Fotos der entsprechenden Anlagenteile. Dies erleichtert später beim

Musterzug das Auffinden der entsprechenden Probenahmepunkte.

Geräte und Anlagen

- Auswahl von Geräten und Anlagen basierend auf dem Risiko einer ungenügenden Reinigung und damit in Folge für den Patienten.
- Die Festlegung der Probenahmepunkte basierend auf einer Risikoeinschätzung sollte durch entsprechende Fotos unterstützt werden.

Festlegung der Akzeptanzkriterien

Eine Herausforderung stellt immer wieder die Festlegung von Grenzwerten für die Akzeptanzkriterien dar. Wie schon eingangs beschrieben (s. Anmerkungen zu Toxikologie und Grenzwerten), sollten bei der Berechnung der Akzeptanzkriterien neben einem toxikologischen Grenzwert auch noch weitere Grenzwerte beachtet werden. Diese sind wie angesprochen das 10-ppm-Kriterium sowie das 1/1 000-Dosis-Kriterium. Das jeweils strengste Kriterium soll-

te dann für die Reinigungsvalidierung als Grenzwert Verwendung finden. Daneben ist *Visual Clean* als Kriterium anzuwenden, was sich aber schon fast von selbst versteht: auf einer sichtbar verunreinigten Oberfläche braucht man eigentlich kein Muster ziehen.

Die Berechnungsformeln sind in vielen verschiedenen Publikationen und Büchern beschrieben und brauchen hier nicht wiederholt werden. Wichtig ist daran zu denken, dass sich der maximal übertragbare Rückstand immer auf die gesamte Anlagenoberfläche bezieht. Das bedeutet: Alle produktberührenden Oberflächen bei der Herstellung, von der Produktion bis zur Abfüllung bzw. Verpackung, müssen berücksichtigt werden. Daher ist es zu empfehlen, dass neben der Berechnung des Gesamt-rückstandes auch der Rückstand für die einzelnen Proben berechnet wird. Dies erleichtert die Bewertung der Validierung, wenn aus praktischen Gesichtspunkten die Reinigungsvalidierung von einzelnen Geräten separat erfolgen muss.

Zum Themenbereich der Akzeptanzkriterien gehört ebenso die Beschäftigung mit den zum Einsatz

kommenen analytischen Methoden. Hierbei sollten nach Möglichkeit immer spezifische Analysemethoden gewählt werden. Diese können von bestehenden Methoden für die Gehaltsbestimmung abgeleitet werden. Es muss dabei beachtet werden, dass die Wiederfindungsrate der Probenahmemethode bestimmt werden muss – diese ist dann bei der Berechnung des Rückstandes in der Probe zu berücksichtigen. Bei der Bestimmung der Wiederfindungsrate sollte berücksichtigt werden, dass diese je nach Oberflächenmaterial variieren kann. Daher ist das Oberflächenmaterial bei der Validierung der analytischen Methode zu beachten.

Ist eine spezifische Methode nicht vorhanden oder lässt sich nur schlecht umsetzen, so können auch Summenparameter wie der TOC (Total Organic Carbon) oder die Leitfähigkeit genutzt werden. In diesem Fall muss aber gezeigt werden, dass sich mit der gewählten Methode auch der Rückstand nachweisen lässt. Also etwa organischer Kohlenstoff sich im Rückstand befindet.

Bei biotechnologischen Rückständen gibt es gemäß den Ausführungen im Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens bzgl. der Verwendung eines toxikologischen Akzeptanzkriteriums eine Ausnahme. Biologische Wirkstoffe können durch die Anwendung von extremen pH-Werten oder durch Hitze zersetzt werden und somit ihre pharmakologische Aktivität verlieren. Daher kann auf die Verwendung von toxikologischen Akzeptanzkriterien verzichtet werden. Was in diesen Fällen leider oft übersehen wird ist, dass der Nachweis bzw. eine Begründung erbracht werden muss, dass die gewählte Reinigungsmethode zur Zersetzung des Wirkstoffes und somit zu einer Inaktivierung führt. Nur ein einfaches Zitieren der betreffenden Stelle aus dem Annex 15 ist als Begründung nicht ausreichend. Welche Nachweismethode für diesen Zweck geeignet ist, muss individuell festgelegt werden und lässt sich hier nicht einfach bestimmen.

Akzeptanzkriterien

- Bei der Festlegung der Akzeptanzkriterien ist auch das Visual-Clean-Kriterium zu berücksichtigen.

- Bei der Berechnung des erlaubten Rückstandes ist die Gesamtoberfläche von allen zur Herstellung verwendeten Anlagen und Geräten zu berücksichtigen.
- Analysemethoden müssen geeignet sein, um den Rückstand nachweisen zu können.
- Die Bestimmung der Wiederfindungsrate des Probenahmeverfahrens ist erforderlich.
- Die Inaktivierung von biotechnologischen Wirkstoffen mit der gewählten Reinigungsmethode muss nachgewiesen werden.

Schlussbetrachtung

In einer Zeit, in der zunehmend das Thema Kontamination und Kreuzkontamination aufgrund wachsender Anzahl an Lohnherstellern in das Rampenlicht der Behörde rückt und ein neuer Begriff der *Contamination Control Strategy* sich im GMP etabliert, kommen der Reinigung und der damit verbundenen Reinigungsvalidierung eine gestiegene Bedeutung zu.

■ **Tabelle 6**

Beispiel-Matrix Probenahmepunkte.

Anlageteile		Risiko	Risikobewertung				Bemerkung	Maßnahme zur Risikominimierung	Probenahmestelle	Art der Prüfung	Risikobewertung (nach Maßnahme)			
Nr.	Bezeichnung der kritischen Anlagenteile (mit Foto oder Skizze belegen, Anhang)	[1]	A	F	E	R			Bezeichnung	[2]	A	F	E	R
1		S												
		C												
		M												
2		S												
		C												
		M												
3		S												
		C												
		M												

[1] Risiko: S = Sensorisch, C = Chemisch, M = Mikrobiologisch
[2] Art der Prüfung: R = Rinse, S = Swab, C = Contact plate, O = Visual

■ **Tabelle 7**

Schema zur Bewertung der Risiken.

Risikozahl	Auftretenswahrscheinlichkeit	Fehlerschwere	Entdeckungswahrscheinlichkeit
1	Sehr gering	Sehr gering	Sehr hoch
2	Gering	Gering	Hoch
3	Mäßig	Mäßig	Mäßig
5	Hoch	Hoch	Gering
7	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr gering

Für die Implementierung eines nachvollziehbaren und den Anforderungen der Regelwerke entsprechenden Systems zur Reinigungsvalidierung ist es wichtig zu verstehen, welche Bedeutung die in den Regelwerken angegebenen Grenzwerte haben und wann man welche Grenzwerte für die Bewertung der Reinigung heranziehen kann. Die Begründung für einen Grenzwert hat dabei immer risikobasiert zu erfolgen. Dieser risikobasierte Ansatz gilt ebenso für die Anwendung des Bracketings zur Auswahl der Geräte, an denen eine Validierung durchzuführen ist,

wie auch für die Auswahl der Probenahmepunkte.

Auch wenn dies ein komplexes Thema ist und der Aufwand erschreckend erscheinen mag, kann man mit geeigneten Methoden ein System etablieren, das den Anforderungen gerecht wird und den Aufwand auf ein verträgliches Maß reduziert. Sollten dennoch Fragen oder Unklarheiten bestehen bleiben, ist es immer auch eine gute Idee, jemanden zu fragen, der sich damit auskennt. Ganz nach dem Motto: „Zu Risiken und Nebenwirkungen ...“

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Dr. T. Ebbinghaus für seine Anmerkungen und Ideen bei der Entwicklung und Ausarbeitung des Bewertungskonzeptes für die aktiven Inhaltsstoffe.

Korrespondenz:

Raimund Brett
gempex GmbH
Besselstr. 6
68219 Mannheim (Germany)
E-Mail: raimund.brett@gempex.com