

Effiziente und Kosten sparende Reinigungsvalidierung im Wirkstoffbereich bei Mehrproduktanlagen

Jörg Koppenhöfer, Fa. gempex, GmbH, Mannheim

1. Einleitung

Die Anforderungen seitens der Behörden (Regierungspräsidien, FDA,...) an die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe sind in den letzten 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.

Bei der Validierung muss der dokumentierte Beweis geführt werden, dass ein beschriebenes Reinigungsverfahren reproduzierbar zum erwünschten Erfolg führt. Als Folge einer erfolgreich durchgeführten Validierung kann dann die Reduzierung der analytischen Kontrollen, nach der Reinigung, im Routinebetrieb, anstehen. D. h. die Kontrollen können auf ein notwendiges Minimum gesenkt werden.

Ziel der folgenden Ausführungen ist es, die systematische Durchführung eines Reinigungsvalidierungsprojekts bei Mehrprodukte-Wirkstoffanlagen (Multi-Purpose) vorzustellen und dabei insbesondere auf Probleme einzugehen, die spezifisch für Wirkstoffanlagen sind. Es soll dabei ein effizientes und Kosten sparendes Vorgehen vorgestellt werden.

Zum Thema „Reinigungsvalidierung“ findet man in der Literatur viele Hinweise. Folgende Dokumente bzw. Richtlinien nehmen hierzu ausführlich Stellung:

- ICH International Conference on Harmonisation „Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients“; ICH Q7A; November 2000 und
- PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention „Recommendations on ... Cleaning Validation“; PI006-1; September 2001.

Dabei ist besonders das PIC/S-Dokument (PI 006-1) wichtig. Es gibt in Kapitel 7 für die Reinigungsvalidierung eindeutige Richtlinien vor und macht Angaben bezüglich:

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

In dem oben zitierten PIC/S- Dokument (PI 006-1) findet man beispielsweise zum Zweck der Reinigungsvalidierung folgende Aussagen:

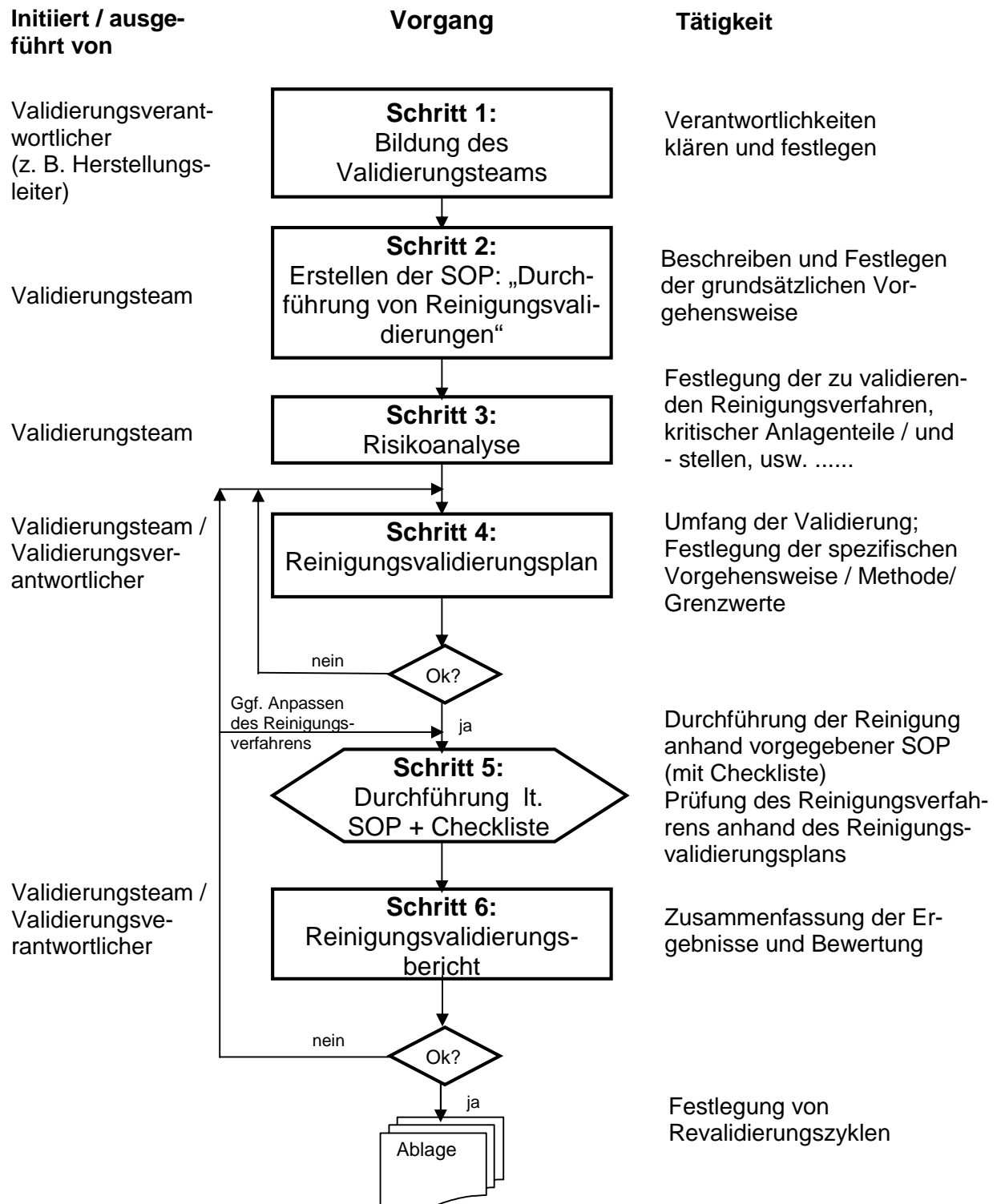
- 7.1.2 *Cleaning procedures must strictly follow carefully established and validated methods of execution.*
- 7.1.3 *Cleaning Validation is documented evidence that an approved cleaning procedure will provide equipment ... for processing of ... active pharmaceutical ingredients.*
- 7.1.4 *Objective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

Das Dokument wird im weiteren Verlauf dieser Ausführungen immer wieder zur Verdeutlichung der gemachten Aussagen herangezogen.

2. Prinzipieller Ablauf eines Reinigungsvalidierungsprojekts

Der Ablauf eines Reinigungsvalidierungsprojekts gliedert sich prinzipiell in sechs Schritten. Diese Schritte sind in dem folgenden Ablaufplan (Abb.1) übersichtlich zusammengestellt und werden in Punkt 3 bis 8 ausführlich beschrieben.

Abb.1: Ablauf eines Reinigungsvalidierungsprojekts



3. Schritt 1: Bildung des Validierungsteams

Klärung der Verantwortlichkeiten:

Im ersten Schritt des Reinigungsvalidierungsprojekts 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.

Auszug 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.*

Bildung des Validierungsteams:

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

Auszug aus dem PIC/S- Dokument:

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

Konkret für ein Reinigungsvalidierungsprojekt im Wirkstoffbereich sind 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 Berichterstellung (z. B. Projektkoordinator),
- Verantwortlicher der qualitätssichernden Einheit (z. B. QS- Beauftragter).

Die Festlegung dieser Punkte kann innerhalb der Erstellung eines Validierungsmasterplans erfolgen.

4. Schritt 2: Erstellen der SOP: „Durchführen von Reinigungsvalidierungen“

In diesem Schritt wird durch das Validierungsteam eine allgemein gültige SOP zur Durchführung von Reinigungsvalidierungen erstellt und verabschiedet. Diese SOP enthält die grundsätzliche Vorgehensweise für Reinigungsvalidierungen und sollte mit allen betroffenen Personen des Wirkstoffbetriebs abgestimmt werden, um ein einheitliches Vorgehen sicherzustellen und Mißverständnisse zu vermeiden.

Auszug 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.*

Die SOP sollte zunächst den Ablauf ganz allgemein beschreiben. Hilfreich ist dazu ein Schaubild, wie es in Abb.1 dargestellt ist. Weiter sollten alle bei der Validierung zwingend anzufertigenden Dokumente und der angedachte Inhalt dieser Dokumente festgelegt werden.

In der SOP sollten grundsätzlich Vorgaben bzw. Angaben gemacht werden zu:

- 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.

Der Inhalt der hier genannten Dokumentation wird ausführlich in den folgenden Kapiteln 5 bis 8 dieser Ausführungen erklärt.

5. Schritt 3: Durchführung der Risikoanalyse „Reinigung“

Die Risikoanalyse „Reinigung“ enthält alle Reinigungsschritte / Reinigungsverfahren der gesamten Anlage. Diese werden durch das Validierungsteam in zu validierende (kritische) und in nicht zu validierende (unkritische) Schritte / Reinigungsverfahren eingeteilt.

Auszug aus dem PIC/S- Dokument:

- 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.*

Auswahl der zu validierenden Reinigungsverfahren / -schritte:

Die Wahl der zu validierenden, also der kritischen, Reinigungsschritte ist im wesentlichen abhängig von den Reinheitsanforderungen, die an die in der Anlage gehandhabten Produkte gestellt werden und von der Art und den Eigenschaften der potentiellen Verunreinigungen, die auftreten könnten. Es ist dabei folgendes 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 hergestellten 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?)
- Welche Reinigungsmedien verwendet werden
(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. Dabei ist zu berücksichtigen:

- Liegt eine Mehrprodukteinanlage 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?)

Zum Thema: „Auswahl der kritischen Reinigungsverfahren“ wird das schon oft zitierte PIC/S-Dokument sehr konkret und gibt beispielsweise folgende Ratschläge:

- 7.3.4 *Several questions should be addressed when evaluating the cleaning process.*
For example:
 - *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?*
 -

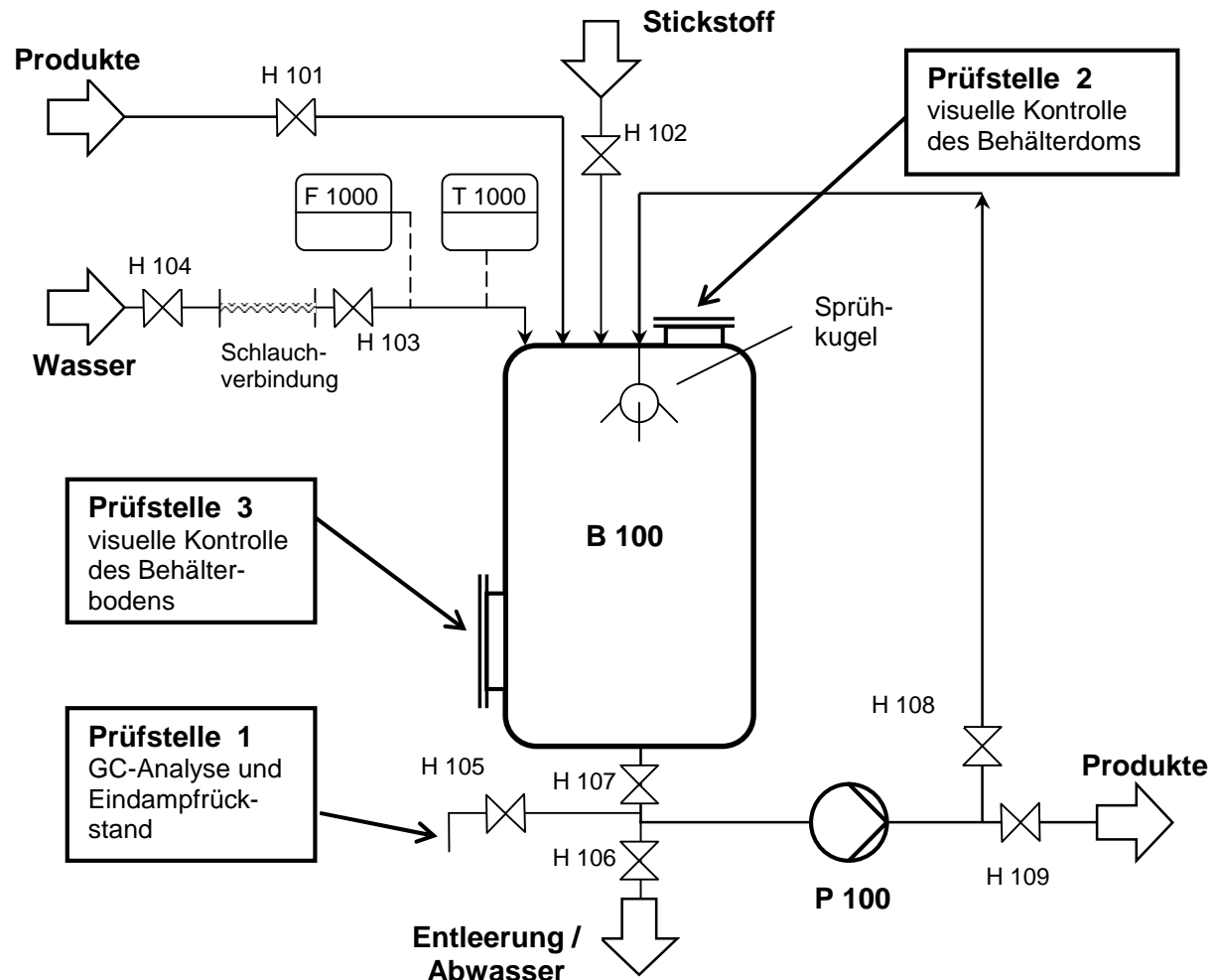
Festlegung der kritischen Stellen für die zu validierenden Reinigungsverfahren / -schritte:

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 Prüf- oder Probenahmestellen können dann visuelle oder analytische Untersuchungen durchgeführt werden. Die Festlegung dieser kritischen Stellen kann mittels Zeichnungen (z. B. entsprechend markierte R&I- oder Apparateschemata) geschehen und sollte im Validierungsteam abgestimmt werden. Im Validierungsplan (siehe Punkt 6) werden dann die kritischen Prüf- / Probenahmestellen, zusammen mit den dort durchgeführten Prüfungen (visuell / analytisch) und den Prüfmethoden festgelegt.

Innerhalb der Risikoanalyse können auch schon für alle zu validierenden Reinigungsschritte Reinigungsparameter vordefiniert werden (z. B. eingesetztes Reinigungsmittel; Temperatur des Reinigungsmittels). Auch hier erfolgt dann die endgültige Festlegung innerhalb des Validierungsplans.

Ein Beispiel zur Durchführung zeigt die Abb. 2,

Abb.2: Festlegung kritischer Reinigungsstellen anhand von Prüf-/ Probenahmestellen (Beispiel R&I-Schema)



6. Schritt 4: Erstellung des Reinigungsvalidierungsplans

Erstellung der Reinigungs- SOP:

Bevor mit der Erstellung des Reinigungsvalidierungsplans begonnen wird, muss als Grundvoraussetzung eine Reinigungs- SOP vorhanden sein, in der die Durchführung des Reinigungsverfahrens / des Reinigungsschritts eindeutig festgelegt ist.

Bevor das Reinigungsverfahren nicht in einer SOP beschrieben wurde, ist eine Validierung nicht möglich.

Auszug aus dem PIC/S- Dokument:

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

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.

Zum Inhalt des Reinigungsvalidierungsplans macht das PIC/S- Dokument folgende Aussagen:

- 7.4.1 *A Cleaning Validation Protocol ... should include the following:*
 - *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 certain 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.*
- 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.*

Problematik des Swab-Tests als Prüfmethode im Wirkstoffbereich:

Der Oberflächenwischtest (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 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.*

Im Wirkstoffbereich ist es jedoch in den meisten Fällen problematisch den Swab-Test überhaupt anzuwenden. Dieser 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 nicht besser durch die Bestimmung des Eindampfrückstandes im letzten Spülwasser ersetzt wird. Allerdings kann auch dies nicht ganz vorbehaltlos angewandt werden da das Ergebnis dieser Untersuchung wesentlich davon beeinflusst wird, 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 sind natürlich bei der Ausarbeitung des entsprechenden Reinigungsverfahrens zu berücksichtigen.

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.

Bildung von Apparategruppen und Produktfamilien:

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 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 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.

Auszug 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, ...*

Die Dokumentation der Bildung von Produktfamilien im Validierungsplan kann beispielsweise anhand einer Substanzliste gemäß Abb.4 durchgeführt werden.

Abb. 4: Substanzliste zur Bildung von Produktfamilien

Substanz	Produkt Nr.	Löslichkeit in H ₂ O (g/100 ml bei 20°C)	Toxische Wirkung LD 50 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)

Datum

Herstellungsleiter

Qualitätssicherung

7. Schritt 5: Durchführung der Reinigung während der Validierung

Anhand des Reinigungsvalidierungsplans, der Reinigungs- SOP bzw. der zur Anweisung gehörenden Checkliste wird die Reinigungsvalidierungsfahrt durchgeführt. Es ist dabei zu beachten, dass immer nach der vorgegebenen Reinigungsanweisung (SOP / Checkliste) vorgegangen wird. Abweichungen werden in die Checkliste eingetragen und werden so erfasst. Dies ist wichtig, um bei der Nichterfüllung von Akzeptanzkriterien (Abweichungen) mit entsprechenden Maßnahmen reagieren zu können. Die Abweichungen werden im Reinigungsvalidierungsbericht (siehe Punkt 8) beurteilt und die daraus folgenden Maßnahmen festgelegt.

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

Auszug aus dem PIC/S- Dokument:

- 7.4.5 Records should be kept of cleaning ... (with) the following information ...:
 - area or piece of equipment
 - the person who carried out the cleaning and when the cleaning was carried out
 - the previous product
- 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.
- 7.8.1 Samples should be drawn according to the Cleaning Validation Protocol.

Abb. 5: Beispiel einer Reinigungscheckliste

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 i ja i nein		
2	B 100 mit VE-Wasser füllen (1. Spülung): H 103 und H 104 langsam öffnen. Den B 100 mit mind. 1000 l VE-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 + H 108 öffnen und P 100 einschalten. Den Inhalt des B 100 mind. 2 Stunden lang über die CIP-Düse umpumpen. P 100 abschalten, H 106 öffnen, Behälter leer laufen lassen, danach H 106 wieder schließen.	Pumpe P 100 läuft: i ja i 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 VE-Wasserzuführung demontieren und abblinden. Behälter leer laufen lassen und mit N ₂ leer drücken.	Behälter flüssigkeits- entleert und leer ge- drückt ? i ja i nein		
8	B 100 Visuell kontrollieren (Prüfstelle 2 und 3): Seitliches und oberes Mannloch öffnen. Sichtkontrolle des Behälterdoms und des Behälterbodens durch den Meister. Mannlöcher schließen.	Behälter auf visuelle Ablagerungen geprüft und Behälter war sauber ? i ja i nein		

8. Schritt 6: Erstellung des Reinigungsvalidierungsberichts

In einem Reinigungsvalidierungsbericht werden schließlich für jede einzelne Validierungsfahrt die Ergebnisse und Abweichungen in einem Bericht 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 vorgegebenen 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 der Durchführung von i. d. R. drei erfolgreichen Reinigungsfahrten, wird ein Gesamtbericht erstellt. Dieser fasst noch einmal alle wesentlichen Ergebnisse zusammen und beurteilt abschließend das Reinigungsverfahren hinsichtlich der Validität.

Zusätzlich wird eine Angabe zum Zeitintervall oder dem Auslöser für eine Revalidierung des Verfahrens gegeben.

Zum Thema „Reinigungsvalidierungsbericht“ steht 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.*
- 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.*
- 7.3.8 *Control of change of validated cleaning procedures is required. Re-validation should be considered...*
- 7.5.1 *Operators who perform cleaning routinely should be trained. ... Training records should be available for all training carried out.*

9. Zusammenfassung

Die Durchführung der Reinigungsvalidierung im Wirkstoff- aber auch im Pharmabereich kann besonders effizient und Kosten sparend gestaltet werden, da sich gemäß obigen Ausführungen in der Praxis in vielen Fällen Apparategruppen und Produktfamilien bilden lassen. 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 im Lager abzuschließen, wenn sich alle Behälter des Lagers in ihrem Design sowie in ihrer Produktbelegung nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Diese Entscheidung wird im Validierungsteam festgelegt und dokumentiert.

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 schlechtest wasserlöslichen Stoff, der in der Anlage gehandhabt wird, entfernt („worst case“ Betrachtung). Gleiches gilt wenn wasserunlöslichen Stoffe in der Anlage gehandhabt werden. Es kann somit auf die Etablierung vieler verschiedener Reinigungsverfahren für die Anlage 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.