

# Reinigungsvalidierung der Geräte zur Herstellung von Lösungen und Beurteilung des Gesamtprozesses

N Ott, U Lösch, S Deuster

Spital-Pharmazie, Universitätsspital Basel (USB)

## Hintergrund und Zielsetzung

Spital-Apotheken besitzen für die Herstellung eines grossen Produktportfolios häufig nur eine begrenzte Anzahl von Geräten. Verschiedene Anlagen werden somit produktübergreifend eingesetzt, wodurch die Gefahr der Übertragung von Verunreinigungen auf Folgeprodukte besteht. Durch effektive Gerätecleanings sollen Produkt- und Reinigungsmittelrückstände entfernt sowie mikrobielle Kontaminationen

vermieden werden, um die Patientensicherheit und eine hohe Qualität der Folgeprodukte sicherzustellen [1]. Für alle zur Herstellung von Lösungen in der Spital-Pharmazie USB (SPh) eingesetzten, reinigungskritischen Geräte sollten geeignete Reinigungsprozedere evaluiert, validiert und im Anschluss der Gesamtprozess der Herstellung von Lösungen hinsichtlich des Kontaminationsrisikos beurteilt werden.

## Material und Methoden

### 1. Evaluation reinigungskritischer Geräte (= Produktkontakt und Wiederverwendung)



### 2. Evaluation der Reinigungsprozedere

Verwendung ausschliesslich rückstandsfrei verdunstender Reinigungsmittel (H<sub>2</sub>O, EtOH)  
 → keine Validierung der Abreinigung der Reinigungsmittel  
 → keine toxikologische Betrachtung für die Parenteralia-Produktion

### 3. Evaluation der Wirkstoffmodellsubstanz

2 Kriterien: **geringste Wasserlöslichkeit** (< 100 g/l) – chemisch/physikalischer Aspekt  
 → Worst Case für wässrige Reinigungsmittel (Wasser, Ethanol)  
**niedrigste therapeutische Dosis** – pharmakologischer Aspekt  
 → Worst Case für zulässige Grenzwerte

Ziel: eine Modellsubstanz für alle Geräte ermöglicht Beurteilung des Gesamtprozesses  
 → Evaluation aus gesamter Liquida-Produktion (32 Produkte) ► **Naphazollinnitrat**

### 4. Analytische Methodvalidierung für die Wirkstoffmodellsubstanz (HPLC)

### 5. Definition max. Standzeit zwischen Produktionsende und Reinigungsbeginn (24 h)

### 6. Berechnung der analytischen Grenzwerte (= maximal zulässiger Wirkstoffrückstand)

$$1/1000\text{-Dosiskriterium: } m_{\max} = \frac{\text{NTD (Vorprodukt)}}{1000} \times \frac{M_{\text{Charge (Folgeprodukt)}}}{M_{\text{Tagesdosis (Folgeprodukt)}}$$

### 7. Berechnung der mikrobiologischen Grenzwerte (aus GMP-Leitfaden)

≤ 25 Kolonie-bildende Einheiten / 25 cm<sup>2</sup> für Reinraumklasse C (sterile Herstellung)  
 ≤ 50 KBE / 25 cm<sup>2</sup> für Reinraumklasse D (nicht-sterile Herstellung)

### 8. Durchführung der analytischen und mikrobiologischen Reinigungsvalidierung

### 9. Analytische und mikrobiologische Beurteilung des Gesamtprozesses

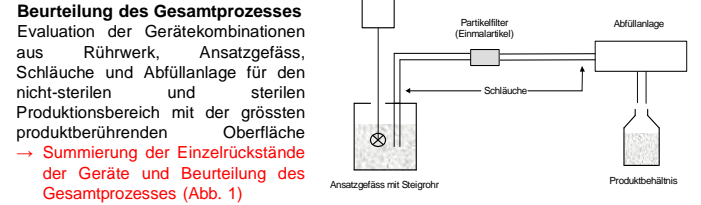
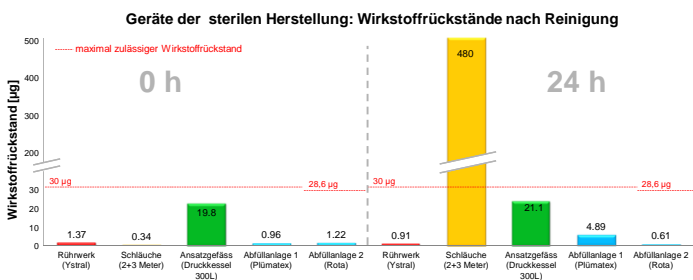
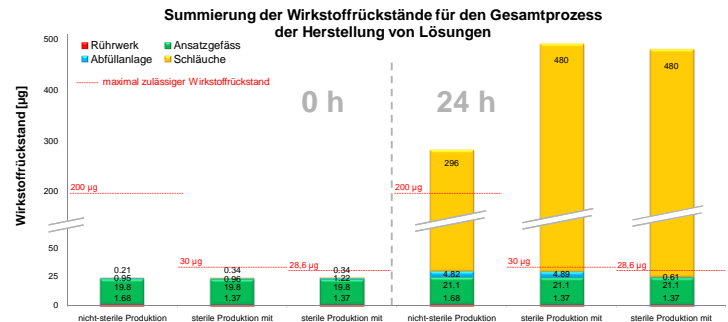
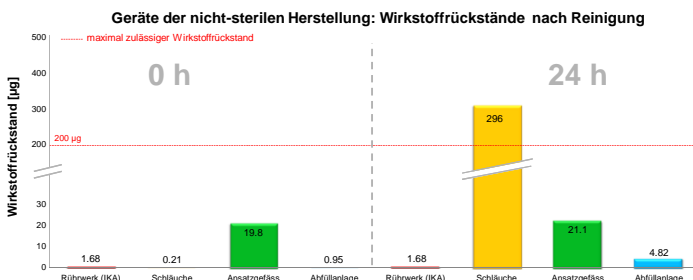


Abb. 1: Schematische Darstellung des Gesamtprozesses

## Resultate



- Die Schläuche (Innenfläche aus Polytetrafluorethylen) müssen unmittelbar nach Produktionsende (0 h) gereinigt werden, um die errechneten, maximal zulässigen Wirkstoffrückstände einzuhalten. Bei allen anderen Geräten (kritische Oberflächen aus Edelstahl) führt eine Reinigung innerhalb der maximalen Standzeit (24 h) sowohl für die jeweiligen Einzelgeräte als auch für den Gesamtprozess der Herstellung von Lösungen zu einer ausreichenden Abreinigung der Wirkstoffrückstände.
- Die Überprüfungen der mikrobiellen Belastung nach der Gerätereinigung (vollständig getrocknete Bauteile) ergaben auf keiner beprobten Anlagenoberfläche ein Keimwachstum (= 0 KBE). Die mikrobiologischen Grenzwerte wurden von allen Geräten in ihren jeweiligen Reinraumklassen (C: Geräte der sterilen Herstellung; D: Geräte der nicht-sterilen Herstellung) erfüllt.

## Diskussion

- Auf der Schlauchinnenfläche können sich Wirkstoffreste anlagern, die durch das Reinigungsmedium nur sehr schlecht erreicht werden.
- Nach 24-stündiger Standzeit sind Wirkstoffrückstände angetrocknet, wodurch besonders die Abreinigung lipophiler Wirkstoffe durch hydrophile Reinigungsmedien erschwert wird.
- Turbulente Strömungen und das Spülen von Kavitäten aus beiden Richtungen könnten ein besseres Reinigungsergebnis bewirken.
- Nach der Reinigung erzielt eine vollständig getrocknete Oberfläche aus Edelstahl oder PTFE die gleichen mikrobiologischen Ergebnisse wie nach einer Autoklavierung.

- PDE-Wert:** Neu wird im Rahmen der Reinigungsvalidierung der maximal zulässige Wirkstoffrückstand anhand des PDE-Wertes (permitted daily exposure) bestimmt, welcher eine (lebens-)lang andauernde, tägliche Exposition des Patienten mit der gleichen Kontamination widerspiegelt [1]. Da Patienten in Spitälern nur kurz- bis mittelfristig verweilen, ist eine Übertragung des PDE-Wertes als analytischer Grenzwert für die Defekturnterstellung in Spitalapotheken nur bedingt möglich. Die Ermittlung der Limite anhand des PDE-Wertes sollte daher im Rahmen einer Risikobeurteilung unter Berücksichtigung von Ansatzgrössen sowie grösstmöglichen Tagesdosen und Therapiezeiträumen erfolgen.

#### Literatur:

[1] European Commission, Annex 15: Qualification and Validation, In: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medical Products for Human and Veterinary Use, 4th ed. Brüssel: European Commission; 2015. p. 1–16

#### Präsentation:

Jahrestagung SGI/GSASA 2017

P-37

#### Korrespondenzadresse:

Norman Ott  
 Universitätsspital Basel, Spital-Pharmazie  
 Spitalstrasse 26, CH-4031 Basel  
 norman.ott@usb.ch

