

Reinigungsvalidierung eines Reinigungs- und Desinfektionsautomaten in der Spitalpharmazie

B. Stüssi, M. Wendlik, S. Deuster

Spital-Pharmazie Universitätsspital Basel (USB)

Hintergrund und Ziel

Eine Reinigungsvalidierung gemäss GMP liefert den dokumentierten Nachweis, dass ein Reinigungsverfahren für seinen Zweck geeignet ist. Bei Verwendung der selben Produktionsausrüstung für verschiedene Arzneimittel muss sichergestellt werden, dass das Kontaminationsrisiko von Wirkstoffrückständen, Reinigungsmittelrückständen und mikrobiellen Verunreinigungen in Folgeprodukten auf ein Minimum reduziert wird und die Patientensicherheit gewährleistet ist.

Der Reinigungsautomat dient der Reinigung von Herstellungsutensilien (HU) und Geräteteilen, welche zur Herstellung von nicht sterilen, festen, halbfesten und flüssigen Arzneimitteln verwendet werden. Als Herstellungsutensilien werden Gebrauchsmaterialien

und Kleingeräte, wie Erlenmeyerkolben, Spatel, Messkolben, Uhrgläser usw. bezeichnet. Geräteteile sind Bestandteile von grösseren Gerätschaften zur Herstellung nicht-steriler Arzneimittel. Produktberührende Teile werden, sofern möglich, demontiert und im Reinigungsautomaten gereinigt, z.B. Teile der Tubenabfüllmaschine Gasti oder des Polytron-Mischer. Materialien für Geräteteile und HU sind Edelstahl, Glas oder Kunststoff.

Mit der Reinigungsvalidierung für den neuen Reinigungs- und Desinfektionsautomaten soll nachgewiesen werden, dass der Reinigungsprozess für Herstellungsutensilien und Geräteteile zur Produktion von nicht sterilen Arzneimitteln geeignet ist.

Methoden

Mit dem Aquanta Blue Verfahren und einer anschliessenden Risikobewertung wurden die bzgl. Reinigung kritischsten Herstellungsutensilien und Geräteteile identifiziert.

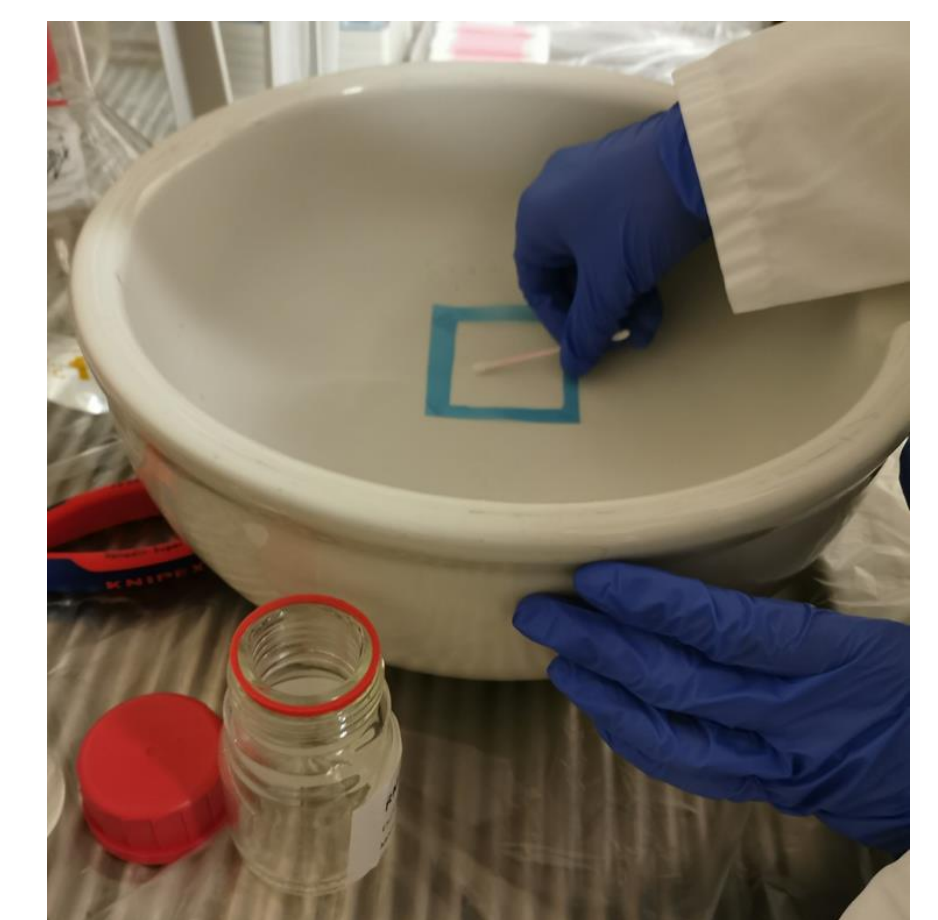
Für jedes Produkt wurden die Faktoren Einnahmehäufigkeit (EHF), Maximale Einzeldosis (MDF) und kleinste mögliche Chargengrösse (MF) bestimmt und daraus der maximal zulässige Rückstand auf ein Folgeprodukt (MZR) auf Basis der PDE (Permitted daily exposure) berechnet: $MZR[mg] = PDE[mg] \times \left(\frac{MF[g]}{EHF \times MDF[g]} \right)$

Die zulässige Menge an Reinigungsmittelrückstand (MACO maximum acceptable carry over) wurde anhand des ADI (acceptable daily intake), der kleinsten Chargengrösse (CG bzw. MF) und der Tagesdosis (TD) berechnet: $MACO[mg] = ADI[mg] \times \frac{CG[g]}{TD[g]}$

Für die Reinigungsvalidierung wurden 6 worst-case Herstellungsutensilien (je 2 jeder Materialart) und 7 worst-case Geräteteile gereinigt und in je 3 Validierungsläufen auf Wirkstoffrückstand, Reinigungsmittelrückstand und mikrobielle Kontamination getestet.

Für die Prüfung auf **Wirkstoffrückstand** der worst-case Substanz Dexamethason wurde das Swabprobenahme-Verfahren angewendet und die Proben mittels HPLC analysiert. Die Bestimmung der Wiederfindungsrate erfolgte auf den Materialien Kunststoff, Glas und Edelstahl.

Für die Prüfung auf **Reinigungsmittelrückstand** wurde die TOC-Bestimmung (total organic carbon) und das Swab-Probenahme-Verfahren der Firma TECHPharm angewendet.



Die Bestimmung **mikrobieller Verunreinigungen** erfolgte gemäss Ph. Eur. 2.6.12. mittels der Abklatschmethode bei HU und Geräteteilen mit ausreichend planen Oberflächen oder mittels Membranfiltrations-Verfahren bei HU, bei denen eine Bestimmung mittels Abklatsch nicht möglich war (Reibschale, Messkolben, kleiner Edelstahltrichter).

Resultate

Die durchschnittlichen Wiederfindungsraten waren 89% für Kunststoff, 89% für Edelstahl und 93% für Glas.

Die Ergebnisse zeigen eine äusserst effiziente Reinigung. Bei allen Herstellungsutensilien und Geräteteilen konnten mittels des Aquanta Blue Verfahrens weder visuelle Rückstände (Abb. 1a/b), noch Rückstände nach der Wischprobe festgestellt werden. Daher wurden die worst-case Herstellungsutensilien und Geräteteile für die analytischen Testungen mittels einer Risikobewertung hinsichtlich Komplexität, Grösse und Oberflächenbeschaffenheit festgelegt.

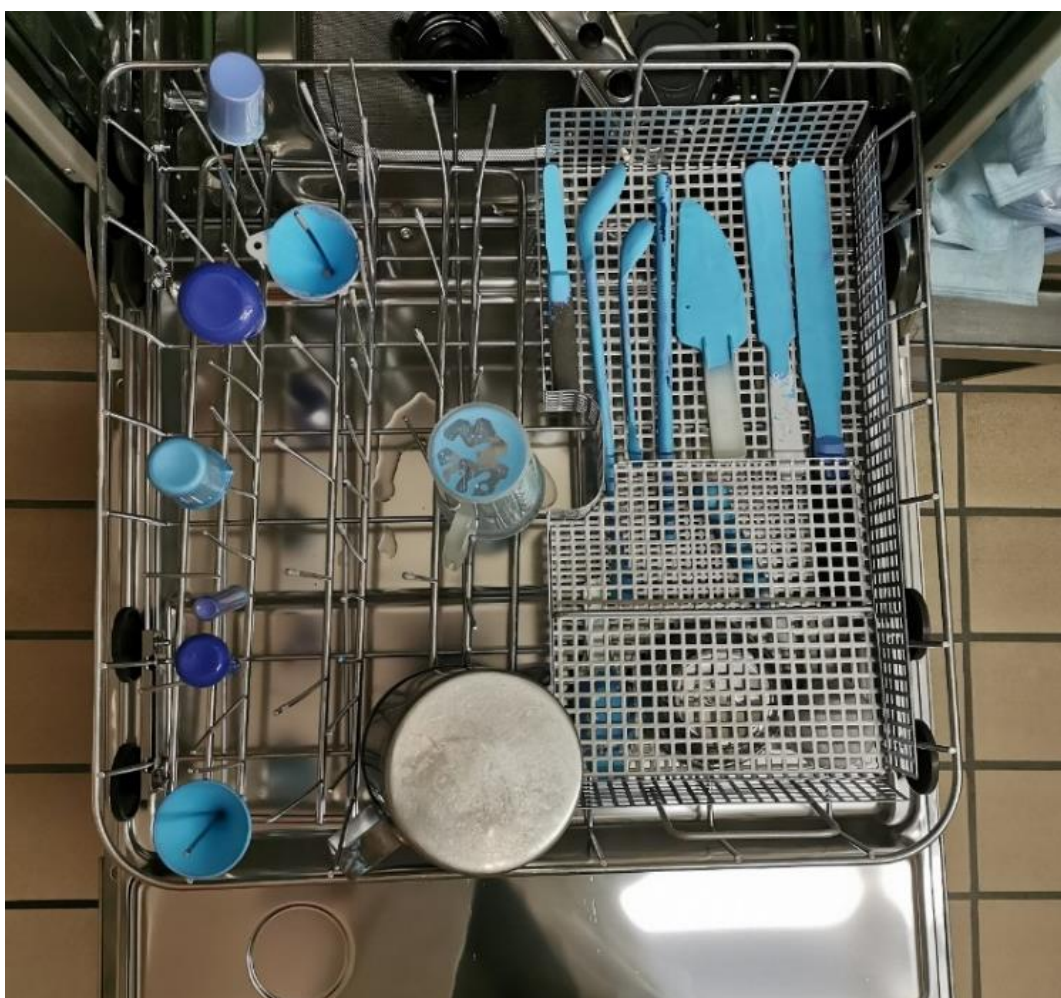


Abb. 1a: mit Aquanta Blue eingefärbte HU



Abb. 1b: HU nach erfolgter Reinigung

Die erhaltenen Messwerte bei der Prüfung auf **Wirkstoffrückstand** per HPLC der jeweils 3 Validierungsläufe für die ausgewählte 6 HU und 7 Geräteteile lagen **alle** innerhalb der erlaubten Grenzwerte, oft auch unterhalb des LOQ (Limit of Quantitation) von 0,03 µg/ml. Beispielhaft zeigt Abb. 2 die Ergebnisse der Kunststoffreibschale.

Bei den Ergebnissen für die Bestimmung des **Reinigungsmittelrückstands** lagen zwei Messwerte eines HU ausserhalb des Akzeptanzkriteriums; dieses Utensil (grosser Edelstahltrichter) wurde für die weitere Verwendung gesperrt. Ebenso wurden die Akzeptanzkriterien bei der TOC-Bestimmung von zwei Geräteteilen überschritten (Turbinenrührer und Polytron-Dispergieraggregat); für diese Geräteteile wurde der Grenzwert neu berechnet bezogen auf die praktische Anwendung der Geräte mit einer minimalen Chargengrösse von 100 g anstelle von 25 g.

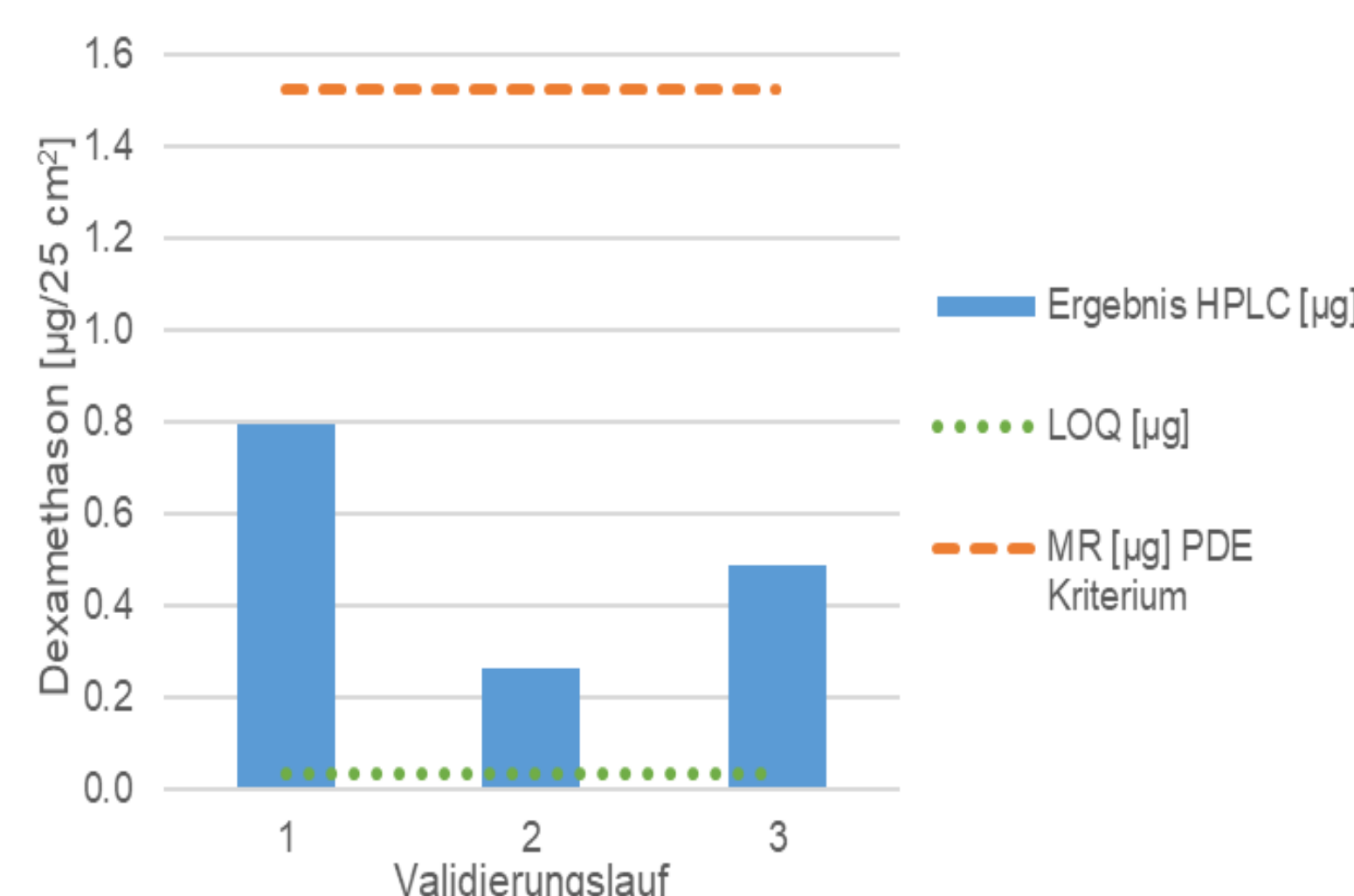


Abb. 2: Wirkstoffrückstände Reibschale (MR maximaler Rückstand gemäss PDE-Kriterium)

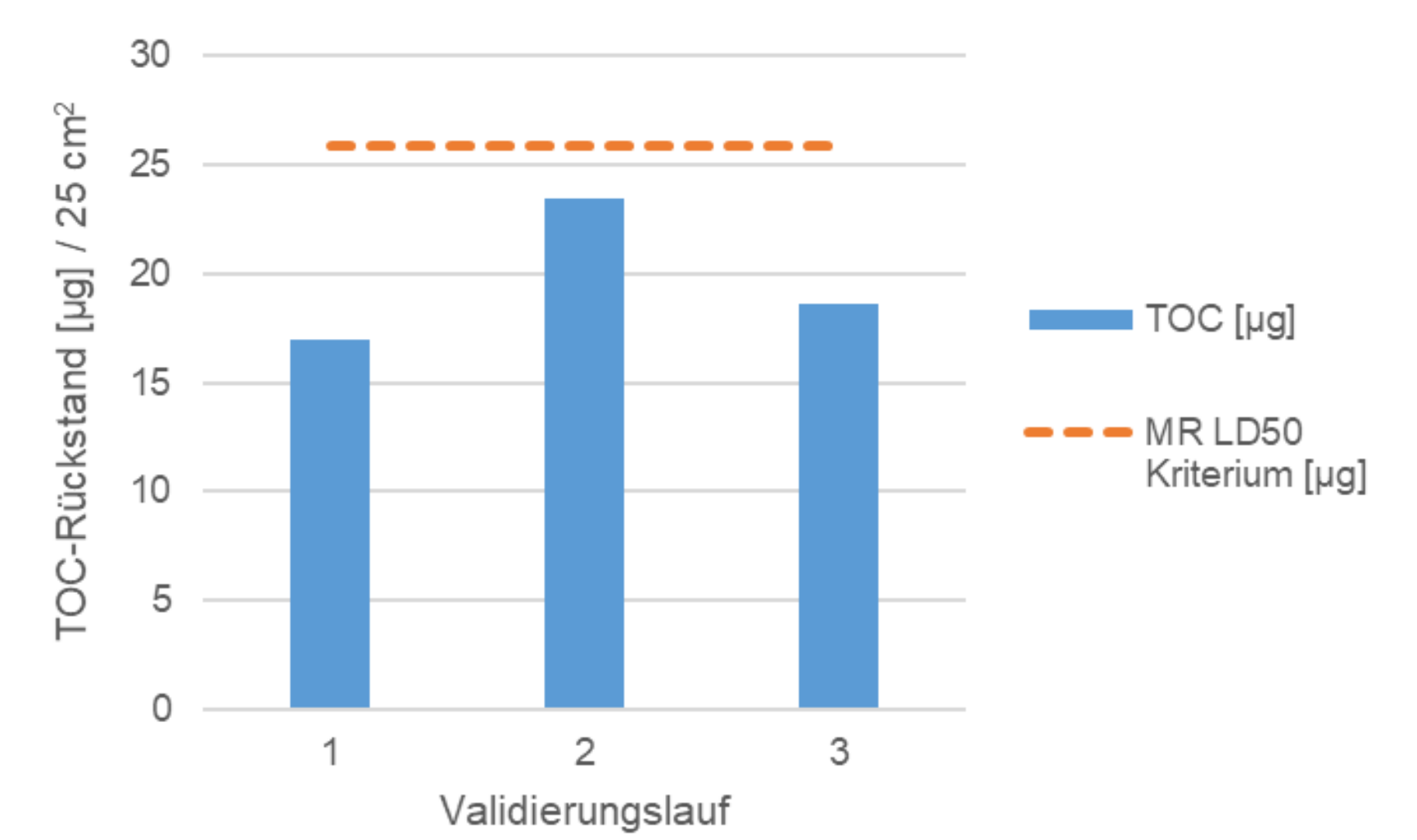


Abb. 3: TOC-Rückstände Turbinenrührer (MR maximaler Rückstand bezogen auf die LD50 des Reinigungsmittels)

Die Prüfung auf **mikrobielle Kontamination** war ebenfalls erfolgreich und der Grenzwert von 50 KBE/Testfläche von 24 cm² wurde bei jeder Probe eingehalten. Bei 36 von 39 Proben wurde gar kein Keimwachstum festgestellt, bei 3 Proben unterschiedlicher Herstellutensilien bzw. Geräteteile wurden jeweils 1 KBE gefunden.

Diskussion und Schlussfolgerung

Die Reinigungsvalidierung wurde erfolgreich abgeschlossen. Da insbesondere Herstellungsutensilien für Defektur und Rezeptur eingesetzt werden, erfolgte die Berechnung des maximal zulässigen Rückstands auf das Folgeprodukt zunächst einheitlich für die kleinste Rezeptur-Folgecharge und nur in Abhängigkeit von der Arzneiform separat für flüssige, halbfeste und feste Darreichungsformen. Diese Gruppenbildung erlaubt es, ähnliche Arzneimittel für die Bewertung zusammen zu fassen, für deren Herstellung auch dieselben HU bzw. Geräte eingesetzt werden. Die gemeinsame Berechnung der Akzeptanzkriterien führte allerdings zu sehr tiefen Grenzwerten.

Die TOC-Analytik umfasst als Summenparameter alle organischen Verunreinigungen und ist in der Pharmaindustrie als Parameter zur Bestimmung von Reinigungsmittelrückständen sehr verbreitet. Es handelt sich aber um eine unspezifische Methode, so

dass andere Verunreinigungen mit erfasst werden; eine spezifische Methode für die Bestimmung des Reinigungsmittels wäre hier von Vorteil gewesen, würde aber auch einen erheblichen Mehraufwand bedeuten.

Für die Bestimmung der Reinigungsmittelrückstände war daher eine Anpassung an die mit dem jeweiligen Herstellungsutensil bzw. Geräteteil tatsächlich herstellbare minimale Chargengrösse notwendig, um realistische Akzeptanzkriterien zu erhalten. Die so berechneten Grenzwerte wurden eingehalten, obwohl die Akzeptanzkriterien für Wirkstoff- und Reinigungsmittelrückstände aufgrund der geringen Chargengrössen bei der Herstellung in einer Spitalapotheke ausserordentlich niedrig sind.

Die gemeinsame Betrachtung der HU und Geräteteile im Rahmen eines worst-case Szenarios hat sich als sinnvoll und zielführend erwiesen, wenn man für einzelne Gerätschaften eine Adaptation auf eine realistische Chargengrösse durchführt.