

Reinigungsvalidierung eines Reinigungs- und Desinfektionsautomaten in der Spitalpharmazie

Bettina Stüssi, Madeleine Wendlik, Stefanie Deuster, Christoph R. Meier
Spital-Pharmazie, Universitätsspital Basel

Hintergrund

Eine Reinigungsvalidierung nach GMP-Richtlinien liefert den dokumentierten Nachweis, dass ein Reinigungsverfahren für seinen Zweck geeignet ist. Dieser Nachweis ist unerlässlich bei der Herstellung von qualitativ hochwertigen Arzneimitteln. Bei Verwendung der gleichen Produktionsausrüstung für verschiedene Arzneimittel wird durch eine Reinigungsvalidierung das Risiko einer Kreuzkontamination eines Vorproduktes auf ein Folgeprodukt auf ein Minimum reduziert. Dadurch wird die Patientensicherheit gewährleistet.

Ziel

Das Ziel dieser Masterarbeit war es eine erfolgreiche Reinigungsvalidierung an einem Reinigungs- und Desinfektionsautomaten in der Spitalpharmazie durchzuführen. Dabei wurde nach geltenden GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practice) vorgegangen. Der Reinigungs- und Desinfektionsautomat soll anschliessend das alte Modell in der Abteilung der nicht-sterilen Herstellung ersetzen. Das Gerät wird für die Reinigung von Herstellungsutensilien und Geräteteile verwendet, die zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden.

Methoden

Als erstes wurden die worst-case Herstellungsutensilien identifiziert, welche am kritischsten zu reinigen sind. Dazu wurde das Aquanta Blue-Verfahren angewendet und eine anschliessende Risikobewertung. In einem worst-case Szenario wurden für die festgelegten Herstellungsutensilien Akzeptanzkriterien hinsichtlich maximal erlaubter Wirkstoffrückstände, Reinigungsmittelrückstände und mikrobielle Verunreinigung berechnet.

Für die Prüfung auf Wirkstoffrückstände wurde in der Reinigungsvalidierung das Swabprobenahme-Verfahren angewendet und die Proben mittels HPLC analysiert. Als worst-case Substanz wurde vorab Dexamethason durch eine Risikoanalyse festgelegt. Die Bestimmung der Wiederfindungsrate von Dexamethason nach Methode der Swabprobenahme erfolgte auf den Materialien Kunststoff, Glas und Edelstahl. Aus den erhaltenen Wiederfindungsraten wurden Korrekturfaktoren abgeleitet, welche für die korrekte Auswertung der Ergebnisse der Reinigungsvalidierung zur Anwendung kamen.

In der anschliessenden Reinigungsvalidierung wurden sechs worst-case Herstellungsutensilien (je zwei von jeder Materialart) im Reinigungs- und Desinfektionsautomaten gereinigt und in je drei Validierungsläufen auf Wirkstoffrückstände, Reinigungsmittelrückstände und mikrobielle Kontamination getestet. Die Prüfung auf Wirkstoffrückstände wurde mittels des vorab validierten Swabprobenahme-Verfahrens durchgeführt. Für die Prüfung auf Reinigungsmittelrückstände wurde die TOC-Analytik und das Swabprobenahme-Verfahren der Firma TECHPharm angewendet. Für die Detektion von mikrobiologischer Verunreinigung wurden die Abklatschmethode und das Membranfiltrations-Verfahren angewendet.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Reinigungsvalidierung zeigen eine äusserst effiziente Reinigung im Reinigungs- und Desinfektionsautomaten. Die erhaltenen Messwerte bei der Prüfung auf Wirkstoffrückstände lagen alle innerhalb der erlaubten Grenzwerte. Bei den Ergebnissen für die Bestimmung der Reinigungsmittelrückstände lagen zwei Messwerte eines Herstellungsutensils (grosser Edelstahl Trichter) ausserhalb des Akzeptanzkriteriums. Die Ergebnisse wurden bewertet und entsprechende Massnahmen eingeleitet, so dass dieser Trichter für die weitere Verwendung gesperrt wurde. Die Prüfung auf mikrobielle Kontamination war ebenfalls erfolgreich und der Grenzwert wurde bei jeder Probe eingehalten; bei 16 von 18 Proben wurde gar kein Keimwachstum festgestellt.

Diskussion und Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass die Reinigungsvalidierung erfolgreich verlaufen ist. Die GMP-Richtlinien wurden bei der Durchführung eingehalten und die erlaubten berechneten Grenzwerte nicht überschritten, und das obschon die Akzeptanzkriterien für Wirkstoff- und Reinigungsmittelrückstände aufgrund der geringen Chargengrössen bei der Herstellung in einer Spitalapotheke ausserordentlich niedrig waren. Bevor der Reinigungsautomat die abschliessende Freigabe für den Gebrauch in der Spitalpharmazie erhält, müssen noch die Geräteteile von Geräten mit einer eigenen Gerätevorschrift geprüft werden, da diese ebenfalls im Reinigungsautomaten gereinigt werden.