

Abstract

Reinigungsvalidierung der Geräte zur Herstellung von Lösungen und Beurteilung des Gesamtprozesses

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Gemäss den aktuellen GMP-Vorgaben sollen durch Gerätereinigungen Produkt- und Reinigungsmittelrückstände entfernt und mikrobielle Kontaminationen vermieden werden. Insbesondere bei der Herstellung unterschiedlicher Produkte auf gleichen Anlagen bedarf es einer effektiven Reinigung, um die Patientensicherheit und eine hohe Qualität der Folgeprodukte sicherzustellen. Für alle zur Herstellung von Lösungen in der Spital-Pharmazie Basel (SPh) eingesetzten, reinigungskritischen Geräte sollten geeignete Reinigungsprozedere evaluiert, validiert und im Anschluss erstmalig in der SPh ein Gesamtprozess hinsichtlich des Kontaminationsrisikos beurteilt werden.

Vorgehen

Alle 20 prozessbeteiligten Geräte wurden aufgelistet und anhand der Kriterien Produktkontakt und Wiederverwendung in 9 kritische und 11 unkritische Anlagen eingestuft. Für das kritische Equipment ohne Reinigungsvalidierung (7 Geräte) wurden Reinigungsprozedere evaluiert und diese für einen Reinigungsbeginn unmittelbar (t_0) sowie 24 Stunden nach Produktionsende (t_{24}) validiert. Aus einer geräteübergreifenden Produktematrix mit 32 Präparaten wurde Naphazolin nitrat als Worst Case Wirkstoffmodellsubstanz ermittelt. Die analytischen und mikrobiologischen Grenzwerte wurden errechnet und die HPLC-Analysenmethode zur Gehaltsbestimmung von Naphazolin nitrat validiert. Mittels einer Risikobeurteilung wurde das Kontaminationspotential der Einzelgeräte im Gesamtprozess der Herstellung von Lösungen analysiert und die notwendige Anzahl Validierungsläufe festgelegt. Nach der Bewertung der analytischen und mikrobiologischen Einzelergebnisse wurde der Gesamtprozess der Reinigung zu den Zeitpunkten t_0 und t_{24} anhand verschiedener Gerätekombinationen beurteilt.

Resultate

Für alle kritischen Gerätebestandteile konnten in Abhängigkeit zur Materialverträglichkeit geeignete Reinigungsprozedere evaluiert und validiert werden. Zu den Zeitpunkten t_0 (alle Anlagen) und t_{24} (alle Anlagen, ausser den Schläuchen) wurden die errechneten analytischen Grenzwerte für alle Einzelgeräte sowie den möglichen Anlagenkombinationen im Gesamtprozess der Geräte zur Herstellung von Lösungen eingehalten. Die mikrobiologische Eignung aller Gerätereinigungen für die Reinraumklasse D bzw. C konnte ebenfalls festgestellt werden.

Schlussfolgerung

Die evaluierten Reinigungsprozedere sind zum Zeitpunkt t_0 für alle Einzelgeräte valide. Zum Zeitpunkt t_{24} konnte der Nachweis, ausser für die Schläuche, ebenfalls für alle Anlagen erbracht werden. Unter Einhaltung der genannten Einschränkung betreffend des Reinigungszeitpunktes der Schläuche konnte erstmalig in der SPh mit den Geräten zur Herstellung von Lösungen ein Gesamtprozess inklusive einer Standzeit der Anlagen im ungereinigten Zustand reinigungsvalidiert werden.