

Herstellung von Parenteralia

Reinigungsvalidierung eines multi-purpose Ansatzkessels*

Ilona Seemann, Erlangen

Eine Kernkompetenz der Krankenhauspharmazie ist die Eigenherstellung von auf die individuellen Bedürfnisse von Patienten oder des Klinikums angepassten Arzneimitteln. Im Rahmen der Defekturnherstellung können so Arzneimittel produziert werden, die entweder nicht in der benötigten Form oder gar nicht verfügbar sind. Dies ist insbesondere bei Lieferengpässen ein entscheidender Faktor zur Sicherstellung der Arzneimittelversorgung in Kliniken, was sich zum Beispiel auch während der Corona-Pandemie gezeigt hat [1].

Aufgrund des breit abzudeckenden Portfolios – die Krankenhausapotheke des Universitätsklinikums Erlangen stellt zum Beispiel 17 verschiedene Injektions- und Infusionslösungen regelmäßig im Defekturnmaßstab her – wird das benötigte Equipment meistens für die Herstellung mehrerer Produkte verwendet („multi-purpose equipment“). Dies birgt das Risiko von Kreuzkontaminationen, was zwischen den verschiedenen, aufeinander folgenden Produkten durch den Reinigungsprozess vermieden werden muss. Dadurch leitet sich die Notwendigkeit ab, diesen Prozess zu validieren. Grundsätze zu Validierung und Qualifizierung sind im Anhang 15 zum EU-Leitfaden der „Guten Herstellungspraxis“ beschrieben [2]. Hier ist unter anderem Folgendes festgelegt: „Bei allen Reinigungsverfahren sollte eine Bewertung zur Bestimmung der variablen Faktoren erfolgen, welche die Effektivität der Reinigung und die Reinigungsleistung beeinflussen, z. B. das Bedienpersonal, die Detailliertheit der Verfahren, wie beispielsweise Spülzeiten etc. Wurden variable Faktoren identifiziert, sollten Worst-Case-Situationen als Grundlage für Reinigungsvalidierungsstudien dienen“ [2]. Daher sollte als erster Schritt zum einen die Eindeutigkeit der Reinigungsvorschriften überprüft werden und zum anderen das Worst-Case-Szenario im Rahmen einer Risikoanalyse ermittelt werden. Vor der Erstellung eines Validierungsplanes muss außerdem sichergestellt werden, dass die festgelegten Grenzwerte reproduzierbar analytisch abbildbar sind („proof of concept“).

Im konkreten Fall wurde eine Reinigungsvalidierung für die 100-Liter- und 350-Liter-Ansatzkessel durchgeführt, die als multi-purpose Equipment im Bereich der Parenteralia-Herstellung eingesetzt werden. Da die beiden Ansatzkessel

bezüglich des Materials, der Bauart und den durchzuführenden Reinigungsschritten vergleichbar sind, kann eine erfolgreich durchgeführte Reinigungsvalidierung am schwerer zu reinigenden Ansatzkessel auch auf den anderen Ansatzkessel übertragen werden („Bracketing“) [2]. Die Reinigung des 100-Liter-Ansatzkessels war hierbei aufgrund der verschiedenen Kavitäten im Deckel als kritischer beziehungsweise schwieriger einzustufen als die Reinigung des 350-Liter-Ansatzkessels. Das bedeutet, dass eine erfolgreiche Validierung des Reinigungsprozesses am 100-Liter-Ansatzkessel auch für den 350-Liter-Ansatzkessel gültig ist.

Das Vorgehen zur Planung der Validierung ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

Ermittlung des Worst-Case-Szenarios und Festlegung der Akzeptanzkriterien

Die Risikoanalyse dient der Identifizierung und Gewichtung von Risiken und Fehlern, die bei der Durchführung der Reinigung der produktberührenden Anlagen und Hilfsmittel entstehen können. Hierbei werden sowohl die Risiken durch den Reinigungsprozess an sich, als auch die produktbezogenen Risiken („Worst-Case“-Analyse) analysiert und beurteilt.

Riboflavin-Test

Zur Identifizierung der kritischen Bereiche, denen während einer Reinigung besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden muss, wurde zunächst ein Riboflavin-Test durchgeführt. Dies ist eine gängige Methode, mit der Schwachstellen bei der Reinigung identifiziert werden können, da Riboflavin einerseits toxikologisch unbedenklich ist, andererseits aber visuell auch in Spuren sehr gut detektiert werden kann [3]. Das zu prüfende Equipment wird dazu mit einer 0,02 prozentigen wässrigen Riboflavinlösung besprüht und anschließend nach Vorschrift gereinigt. Etwaige verbleibende Riboflavinreste können anschließend sowohl visuell durch die gelbe Färbung bei Tageslicht als auch in Spuren durch Fluoreszenz unter UV-Licht (366 nm) detektiert werden.

Durch den Riboflavintest (siehe Abbildung 2) konnte der vordere, innere Rand des Kesseldeckels als kritischster Bereich identifiziert werden. Hier konnten nach dem ersten Reinigungsdurchlauf noch kleine Rückstände von

* Der Beitrag ist Teil einer Projektarbeit, die im Rahmen der Weiterbildung im Gebiet Klinische Pharmazie bei der Landesapothekerkammer Bayern eingereicht wurde. Für die Drucklegung wurde der Artikel geringfügig redaktionell bearbeitet.

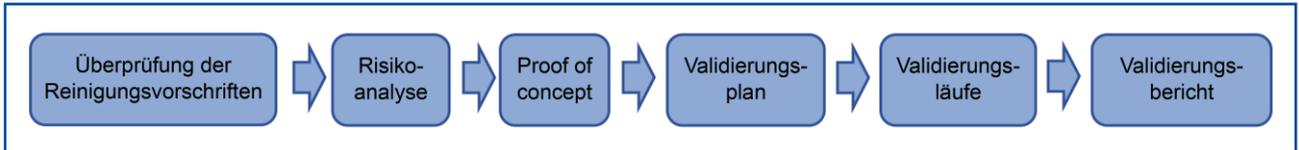


Abbildung 1: Vorgehen zur Planung der Reinigungsvalidierung

Riboflavin im UV-Licht detektiert werden, da dieser Bereich während des Spülvorganges aufgrund der Bauart am schwierigsten zugänglich ist. Bereits nach dem zweiten von insgesamt sechs Reinigungsdurchgängen waren die Riboflavin-Rückstände vollständig entfernt.

Risikoanalyse

Die Ermittlung des Worst-Case-Produktes erfolgte über eine Risikoanalyse. Unter einem Worst-Case-Produkt versteht man diejenige Zubereitung, deren mögliche Rückstände bei unvollständiger Reinigung am kritischsten wären und welche damit die Leitsubstanz für die Validierung darstellt. Für die Auswahl der Leitsubstanz werden dabei folgende Überlegungen zugrunde gelegt:

- Substanzen mit einer niedrigen Wasserlöslichkeit lassen sich schlecht mit Wasser reinigen. Daher sind solche Substanzen potentiell kritischer und anfälliger für Rückstände als Substanzen mit sehr guter Wasserlöslichkeit.
- Substanzen, die bereits in niedrigen Dosen eine pharmakologische Wirkung beziehungsweise Toxizität haben, sind im Hinblick auf Kreuzkontaminationen beziehungsweise bei Verschleppungen ins Folgeprodukt als besonders kritisch zu betrachten.
- Substanzen, die in großen Mengen in der Produktion eingesetzt werden, können zu höheren Rückständen führen als Substanzen, die von Vorneherein nur in kleinsten Mengen eingesetzt werden.

Um all diesen Überlegungen Rechnung zu tragen, wurde zur anlagenbezogenen Bestimmung der Leitsubstanz

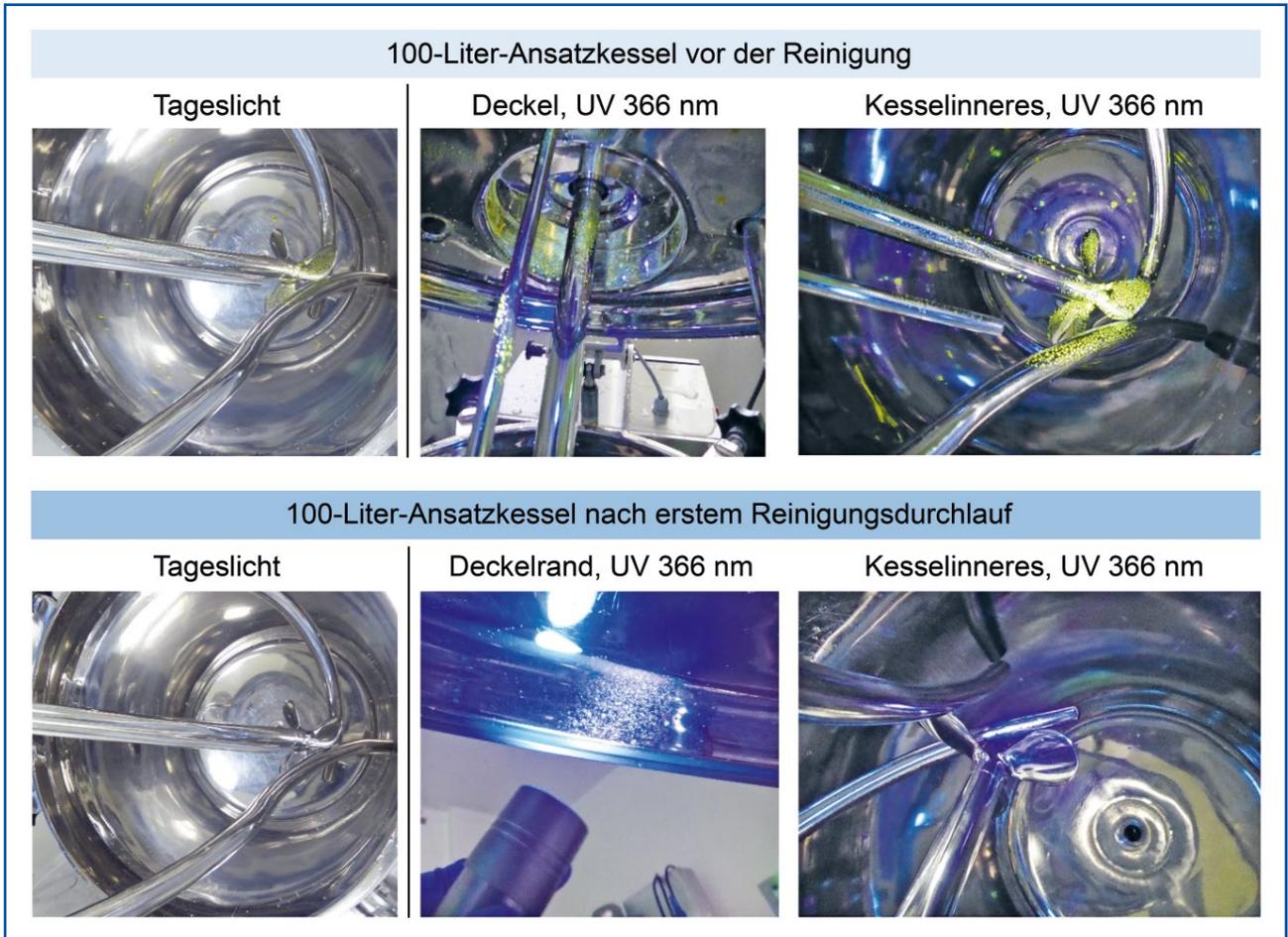


Abbildung 2: Riboflavintest Ansatzkessel 100 L

durch eine Risikoanalyse ein Score aus Wasserlöslichkeit, niedrigster Tagesdosis und eingesetzter Menge pro Charge errechnet. Im Fall des 100-Liter-Ansatzkessels wurde dabei Clonidinhydrochlorid als Leitsubstanz identifiziert, was zum einen der schlechten Wasserlöslichkeit, zum anderen aber auch der pharmakologischen Potenz geschuldet ist.

Die Grenzwerte an potenziellen Substanzrückständen, die nach einer Reinigung nicht überschritten werden dürfen, „sollten auf einer toxikologischen Bewertung“ [2] basieren. Das gängigste, toxikologische Akzeptanzkriterium stellt dabei der PDE-Wert (permitted daily exposure) dar. Dieser Grenzwert kann über pharmakologische sowie tiertoxikologische Daten berechnet werden, was zum Beispiel in weiteren, für die Planung einer Reinigungsvalidierung anerkannten Leitfäden beschrieben ist [4, 5]. Der PDE-Wert von Clonidinhydrochlorid beträgt 0,01 Milligramm pro Tag [6].

Besonders schwerwiegende Folgen können mögliche Rückstände des Vorproduktes dann haben, wenn die maximale Tagesdosis eines Folgeproduktes einen hohen Anteil an der produzierten Charge ausmacht. Worst-Case-Folgeprodukt ist folglich das Produkt mit dem höchsten prozentualen Anteil der Tagesdosis im Verhältnis zur Chargengröße. Unter den Produkten, die im 100-Liter-Ansatzkessel hergestellt werden, ist Cyclodextrin-Injektionslösung mit einem Anteil einer Tagesdosis von 1,87 Prozent in Bezug zur Chargengröße das Worst-Case-Folgeprodukt.

Festlegung der Akzeptanzkriterien

Ein wichtiges Kriterium zur erfolgreichen Reinigung ist, dass visuell keine Rückstände erkennbar sind [2]. Zusätzlich dürfen festzulegende Grenzwerte des Worst-Case-Produktes nicht überschritten werden. Unter Berücksich-

tigung des PDE-Wertes von Clonidinhydrochlorid sowie des Worst-Case-Folgeproduktes ergibt sich dadurch folgende maximal akzeptable Rückstandsmenge Clonidinhydrochlorid nach vollständiger Reinigung des Kessels:

$$0,01 \text{ mg} \times \frac{1}{1,87\%} = 0,01 \text{ mg} \times 53,5 \\ = 535 \text{ } \mu\text{g Clonidinhydrochlorid}$$

Bei Beprobung der gesamten produktberührenden Kesseloberfläche, zum Beispiel durch Probennahme aus dem bei Sterilisation des Kessels anfallenden Dampf-kondensats nach erfolgter Reinigung („post final rinse“), darf daher bei einem durchschnittlichen Dampf-kondensatvolumen von 3.000 Milliliter folgende Konzentration an Clonidinhydrochlorid nicht überschritten werden:

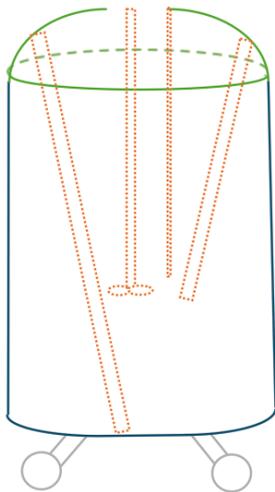
$$c_{\text{max}} (\text{Clonidinhydrochlorid}) \\ = \frac{\text{maximale Rückstandsmenge}}{\text{Volumen Dampf-kondensat}} \\ = \frac{535 \text{ } \mu\text{g}}{3000 \text{ ml}} = 0,18 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

Wird nur ein Teil der produktberührenden Kesseloberfläche beprobt, zum Beispiel durch eine Wischprobe („Swab“) an der am schwierigsten zu reinigenden Stelle, ist zur Festlegung der maximal zu akzeptierenden Rückstandsmenge Clonidinhydrochlorid in der Probe auch die Relation der beprobten Fläche zur gesamten Kesseloberfläche zu berücksichtigen. Die gesamte produktberührende Oberfläche des 100-Liter-Ansatzkessels beträgt 18.785,4 Quadratzentimeter (siehe Abbildung 3).

Bei einer Wisch-Beprobung einer Oberfläche von 100 Quadratzentimetern ergibt sich als maximal akzeptabler Rückstandswert auf dieser Fläche eine Menge von 2,85 Mikrogramm Clonidinhydrochlorid. Wird die

schematische Zeichnung

100 l Kessel



Berechnung der produktberührenden Oberfläche

Oberfläche Deckel: $O_1 = \pi \times (2a^2 + h^2) = \pi \times [2 \times (26\text{cm})^2 + (12\text{cm})^2] = 4.699,8 \text{ cm}^2$

Manteloberfläche Zylinder: $O_2 = 2 \times \pi \times r \times h = 2 \times \pi \times 35 \text{ cm} \times 55 \text{ cm} = 12.095,1 \text{ cm}^2$

Oberfläche Kesseleinsätze (Steigrohr, Rührer, Drucklanzette, Temperaturfühler):

$$O_3 = O (\text{Steigrohr}) + O (\text{Rührer}) + O (\text{Drucklanzette}) + O (\text{Temperaturfühler})$$

$$= (2 \times \pi \times r_{\text{Steigrohr}} \times h_{\text{Steigrohr}}) + (2 \times \pi \times r_{\text{Rührer}} \times h_{\text{Rührer}}) + (2 \times \pi \times r_{\text{Lanzette}} \times h_{\text{Lanzette}}) +$$

$$(2 \times \pi \times r_{\text{Temperaturfühler}} \times h_{\text{Temperaturfühler}}) = (2 \times \pi \times 1,15 \text{ cm} \times 90 \text{ cm}) + (2 \times \pi \times 1,65 \text{ cm} \times 50 \text{ cm}) +$$

$$(2 \times \pi \times 1,15 \text{ cm} \times 90 \text{ cm}) + (2 \times \pi \times 0,65 \text{ cm} \times 42 \text{ cm}) =$$

$$= 650,3 \text{ cm}^2 + 518,4 \text{ cm}^2 + 650,3 \text{ cm}^2 + 171,5 \text{ cm}^2 = 1990,5 \text{ cm}^2$$

Oberfläche Kessel gesamt:

$$O_1 + O_2 + O_3 = 4.699,8 \text{ cm}^2 + 12.095,1 \text{ cm}^2 + 1990,5 \text{ cm}^2 = \mathbf{18.785,4 \text{ cm}^2}$$

Abbildung 3: Berechnung der produktberührenden Kesseloberfläche

Wischprobe im Anschluss in zehn Milliliter Wasser extrahiert, darf die resultierende Konzentration in der Probenflüssigkeit 0,285 Mikrogramm pro Milliliter Clonidinhydrochlorid nicht übersteigen.

Zusätzlich zu der Prüfung auf potenziell kritische Wirkstoffrückstände muss bei Equipment für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen natürlich auch ein Akzeptanzkriterium für eine mögliche mikrobielle Kontamination berücksichtigt werden. Da die Herstellung von im Endbehältnis sterilisierten Parenteralia in einem Reinraum Klasse D stattzufinden hat, entspricht der Grenzwert für eine mikrobielle Kontamination den EU-GMP-Anforderungen für Reinraumklasse D und damit ≤ 50 koloniebildende Einheiten pro Platte (Kontaktplatte mit Durchmesser 55 mm) [7].

Erstellung des Validierungsplanes

Machbarkeitsstudie („proof of concept“)

Neben der Festlegung der einzuhaltenden Grenzwerte ist es für die Durchführung einer Reinigungsvalidierung ebenso wichtig, dass diese Grenzwerte auch analytisch abbildbar sind. Daher wurde nach Festlegung der Akzeptanzkriterien zunächst eine Machbarkeitsstudie durchgeführt. Hierbei wurde zunächst die Detektionsgrenze von Clonidinhydrochlorid in der Hochleistungsflüssigkeitchromatographie (HPLC) bestimmt. Die niedrigste zu erfüllende Detektionsgrenze liegt bei mindestens 0,178 Mikrogramm pro Milliliter für eine „post final rinse“-Probe. Wenn diese Konzentration analytisch auswertbar detektiert werden kann, ist damit auch die Eignung der Methode für die maximal akzeptable Konzentration einer Wischprobe nachgewiesen, da diese mit 0,285 Mikrogramm pro Milliliter über der Grenze der „post final rinse“-Probe liegt (siehe Akzeptanzkriterien).

In einem ersten Schritt des „proof of concept“ wurde daher eine Verdünnungsreihe von Clonidinhydrochlorid in Wasser für Injektionszwecke in den Konzentrationen 0,01 µg/ml, 0,1 µg/ml, 0,5 µg/ml, 1 µg/ml und 10 µg/ml erstellt und in der HPLC untersucht [10]. Es wurde bei allen untersuchten Konzentrationen ein auswertbarer Peak mit einer Wiederfindung der Konzentration im Bereich 95–105 Prozent gefunden [9]. Die Eignung der HPLC als analytische Methode zur Durchführung der Reinigungsvalidierung wurde damit nachgewiesen.

Bei einer Wischprobe wird ein potenzieller Rückstand an Clonidinhydrochlorid durch systematisches Wischen der zu beprobenden Fläche in das Vlies eines Probenahmestäbchens überführt (siehe auch Abbildung 4). Um an der Kesseloberfläche anhaftende Wirkstoffrückstände quantitativ nachweisen zu können, muss zum einen sichergestellt sein, dass das Vlies des Probenahmestäbchens den Wirkstoff vollständig von der Kesseloberfläche aufnehmen kann, zum anderen aber auch nachgewiesen werden, dass der Wirkstoff nach Probenahme auch wieder quantitativ aus dem Vlies extrahiert werden kann.

Zu diesem Zweck wurde eine weitere Machbarkeitsstudie durchgeführt in der 28,5 Mikroliter einer 0,1 Mikrogramm pro Milliliter Clonidinhydrochlorid-Lösung (entsprechend 2,85 Mikrogramm Clonidinhydrochlorid) direkt auf das Vlies des verwendeten Probenahmestäbchens* aufgetragen wurde. Nach Zugabe von 10,0 Milliliter Wasser für Injektionszwecke wurden verschiedene Extraktionsmethoden getestet:

- Stehenlassen der Probe für mindestens 16 Stunden (über Nacht)
- 60 Minuten Ultraschallbad
- 60 Minuten Vortex-Minishaker

Nach der Extraktion wurden die Prüflüssigkeit analysiert und es konnten Konzentrationen von 0,268–0,284 Mikrogramm pro Milliliter Clonidinhydrochlorid wiedergefunden werden [10]. Die höchste Wiederfindung wurde mit Extraktionsmethode a erreicht. Somit konnte nachgewiesen werden, dass Clonidinhydrochlorid aus dem Probenahmestäbchen vollständig extrahierbar ist [9].

Um den Nachweis zu erbringen, dass an der Kesseloberfläche anhaftende Rückstände Clonidinhydrochlorid vollständig vom Probenahmestäbchen aufgenommen werden können, wurden 28,5 Mikroliter einer 0,1 Mikroliter pro Milliliter Clonidinhydrochlorid-Lösung (entsprechend 2,85 Mikrogramm Clonidinhydrochlorid) an zwei Stellen auf die produktberührende Kesseloberfläche aufgetragen. Nach Antrocknen der Lösung wurden die präparierten Stellen gemäß Wischschemata (siehe Abbildung 4) mit einem in Wasser für Injektionszwecke befeuchtetem Stäbchen abgestrichen. Das Stäbchen wurde mit der zuvor überprüften Methode extrahiert und die Prüflösung in der HPLC analysiert. Es konnte eine Wiederfindung zwischen 96 bis 110 Prozent der theoretischen Konzentration ermittelt werden, womit auch die Eignung der verwendeten Probenahmestäbchen nachgewiesen werden konnte [11].

Validierungsplan

Mit den Ergebnissen aus Risikoanalyse und Machbarkeitsstudie konnte ein Validierungsplan für die Reinigung des 100-Liter-Ansatzkessels erstellt werden. In diesem Plan wurden außerdem auch Standzeiten definiert, nach denen die Reinigung durchgeführt werden soll, da dadurch auch die späteren Standzeiten, nach denen die Reinigung oder Sterilisation spätestens erfolgen muss, festgelegt werden [2].

Im Rahmen der Validierung der Reinigung wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Prüfungen durchgeführt [12].

Somit waren für eine erfolgreiche Validierung 3 unabhängige Testläufe nötig, die nach erfolgter, regulärer Herstellung von Clonidinhydrochlorid Injektionslösung

* Texwipe TX714K® – Low TOC Alpha® Sampling Swabs, Vliesmaterial des Probenkopfs: Knitted Alpha® polyester

und anschließender Reinigung des 100-Liter-Ansatzkessels durchgeführt wurden. Probenahme, Durchführung und Ergebnisse der Reinigungsvalidierung-Testläufe wurden in entsprechenden Protokollen dokumentiert.

Probennahme zur Überprüfung auf Wirkstoffrückstände: Spülwasser-Proben

Frühestens 36 Stunden nach Herstellung von Clonidinhydrochlorid Injektionslösung wurde der 100-Liter-Ansatzkessel gemäß Reinigungsanweisung [13] vollständig gereinigt. Nach der Reinigung wurde die Oberfläche des Ansatzkessels auf visuelle Rückstände untersucht. Anschließend wurde der Kessel mit Reindampf sterilisiert. Das bei der Sterilisation entstehende Dampfkondensat (= post final rinse) wurde in einem Messbecher mit Graduierung aufgefangen. Das Gesamtvolumen des Dampfkondensats wurde bestimmt. Die zur Probennahme verwendete Laborglasflasche wurde vor Probenzug mit heißem WFI halb gefüllt, verschlossen und durch kräftiges Schütteln gespült. Im Anschluss wurde die Wasserprobe gezogen, indem die Laborglasflasche mit circa 50 Milliliter Dampfkondensat gefüllt und verschlossen wurde. Die Wasserprobe wurde anschließend wie in der Prüfvorschrift [10] beschrieben auf Clonidinhydrochlorid Rückstände analysiert.

Probennahme zur Überprüfung auf Wirkstoffrückstände: Wisch-Proben

Nach Reinigung des Kessels wurden Wisch-Proben an den produktberührenden Oberflächen des Kessels genommen. Dies dient dazu, um auch potenziell durch Adsorptionsprozesse noch anhaftende Wirkstoffrückstände zu detektieren, die durch eine alleinige Analyse des Spülwassers nicht erfasst werden könnten. Ausgehend vom Worst-Case sind die meisten potentiellen Rückstände an den Stellen des Kessels zu finden, die am schlechtesten zugänglich beziehungsweise reinigbar sind. Durch den Riboflavin-Test wurde die obere Kesselrundung als kritischste Stelle bei der Reinigung identifiziert. Daher wurde die Wischprobe im Kessel im Bereich der oberen Kesselwölbung über dem Mannloch genommen. Es wurde eine Schablone zur Abgrenzung des Wischbereiches von 100 Quadratzentimeter in der Kesseloberfläche aufgeklebt und gemäß dem in Abbildung 4 festgelegten Schema gewischt.

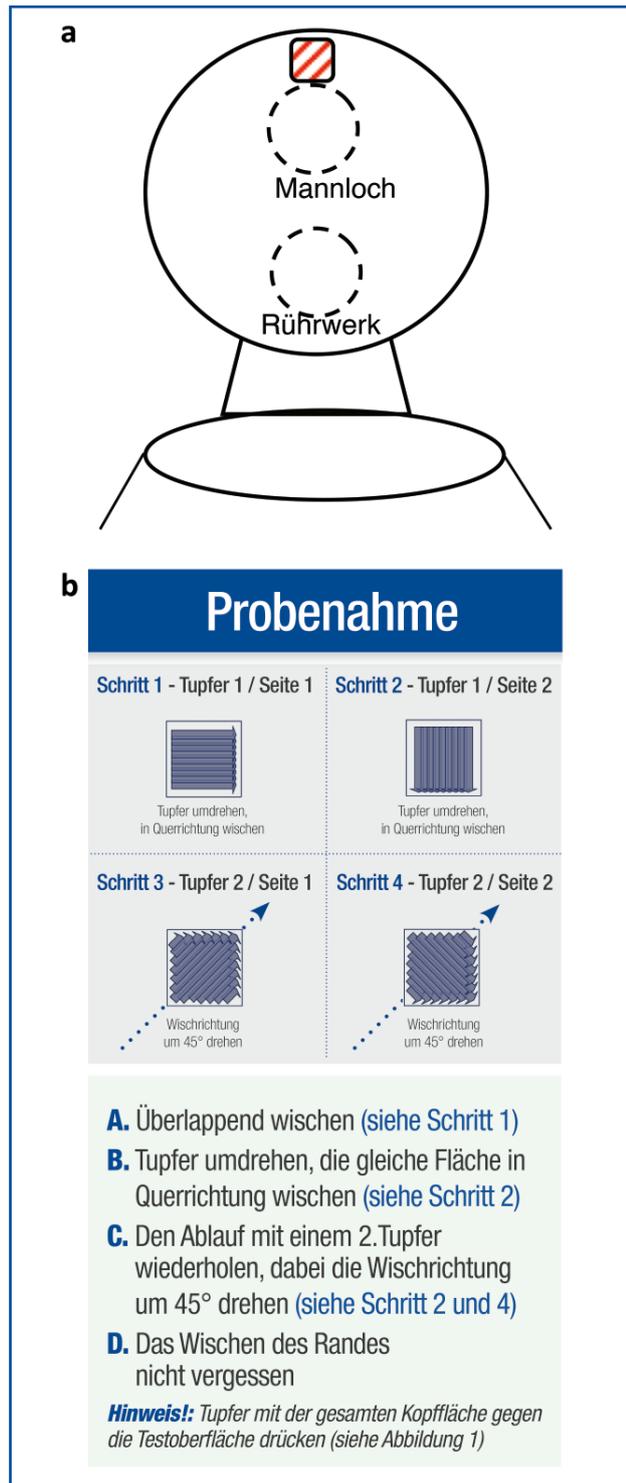


Abbildung 4: Wischproben zur Rückstandsanalyse a) Wischbereich im Kessel, b) Schema zum Vorgehen bei Wischprobennahme, entnommen aus [8]

Tabelle 1: Durchzuführende Prüfungen zur Validierung der Reinigung

	Visuelle Kontrolle und Wirkstoffrückstände	Prüfung auf mikrobiologische Kontamination
Validierungslauf 1	X	
Validierungslauf 2	X	X
Validierungslauf 3	X	

Bei erfolgreicher Validierung ergibt sich hierdurch eine Standzeit der Ansatzkessel nach Gebrauch bis zur vollständigen Reinigung von 36 Stunden.

Vorgehen bei der Probennahme zur Überprüfung auf mikrobielle Kontamination

Zur Überprüfung der mikrobiologischen Kontamination wurde die Oberfläche des sterilisierten Ansatzkessels mit Kontaktplatten (Durchmesser 55 Millimeter) abgeklatscht [14]. Der Abklatsch erfolgte mittig im Deckel sowie an der Innenseite im oberen Bereich der Kesselwand, wie in Abbildung 5 dargestellt.

Die abgeklatschten Oberflächen wurden zur Beseitigung von Agar-Rückständen mit sterilem Isopropylalkohol 70 Prozent und einer sterilen Kompresse desinfiziert. Der Kessel wurde im Anschluss erneut gereinigt. Die Kontaktplatten wurden für sieben Tage bei $32 \pm 2^\circ\text{C}$ bebrütet. Die Auswertung fand an Tag zwei bzw. drei und an Tag sieben statt.

Nach vier Wochen Standzeit ohne erneute Sterilisation wurde der Ansatzkessel erneut abgeklatscht. Die Desinfektion und Reinigung der abgeklatschten Oberflächen und die Bebrütung der Kontaktplatten fanden wie beim ersten Abklatschen statt. Anschließend wurde der Ansatzkessel erneut gemäß Reinigungsanweisung gereinigt und sterilisiert.

Bei erfolgreicher Validierung ergibt sich hierdurch eine maximale Standzeit von vier Wochen nach Sterilisation.

Zusammenfassung

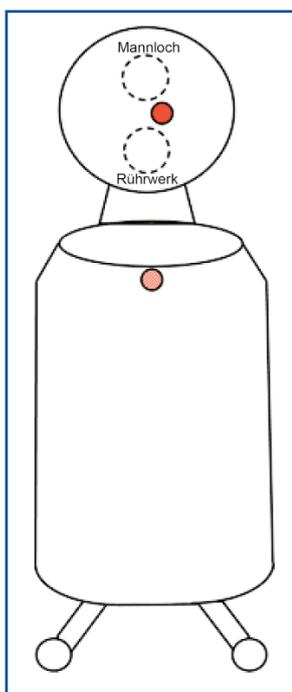


Abbildung 5: Abklatschpositionen im Kessel

Die Reinigung von multi-purpose Equipment stellt einen wichtigen und kritischen Prozess für die Herstellung von Arzneimitteln dar, da eine unzureichende Reinigung das Risiko von Kreuzkontaminationen birgt und im schlimmsten Fall auch die Qualität der hergestellten Produkte und damit die Arzneimitteltherapiesicherheit gefährden könnte. Daher ist es wichtig, den Reinigungsprozess zu validieren und so den dokumentierten Nachweis erbringen, dass das Reinigungsverfahren wirksam im Sinne von ICH Q7 [15] und der EU-GMP-Anforderungen [2] ist und daher als valide gilt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Planung und Durchführung der Reinigungsvalidierung eines 100-Liter-Ansatzkessels, der in der Parenteralia-Herstellung der Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen als multi-purpose Equipment eingesetzt wird, beschrieben. Aufgrund der

Komplexität einer Reinigungsvalidierung „ist [es] anerkannt, dass es einige Zeit dauert, ein Reinigungsvalidierungsprogramm durchzuführen“ [2], sodass auch in diesem Fall die Validierung in einem Zeitraum von 2022 bis 2024 stattfand und Anfang dieses Jahres erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Quellenverzeichnis

- [1] Dörje F., et al.: Beiträge der Deutschen Krankenhauspharmazie zur Abwehr der Corona-Pandemie – Lehren aus der Krise. Krankenhauspharmazie 2021; 42: 373–89.
- [2] Amtliche Übersetzung Anhang 15 zum EU-GMP Leitfaden (Qualifizierung und Validierung), Bekanntmachung BAnz AT 08.04.2019 B2
- [3] VDMA Fachverband Verfahrenstechnische Maschinen und Apparate: Merkblatt ‚Riboflavintest für keimarme oder sterile Verfahrenstechniken‘, Dezember 2007.
- [4] Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten: Aide-Mémoire 07121107, Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen, 2020.
- [5] APIC cleaning validation task force: Active pharmaceutical ingredients committee (APIC) – Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants, September 2016.
- [6] AZIERTA Contract Scientific Support Consulting: PDE Report Clonidine hydrochloride, Mai 2021
- [7] Anhang 1 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, BAnz. S.1217, 12. März 2008
- [8] Texwipe®: Sachgemäße Probennahme mit Tupfern. Aufrufen unter <https://www.soscleanroom.com/content/How%20To%20Guides/Swab%20Sampling%20Proper%20Procedure%20by%20Texwipe%20A3%20German.pdf> am 04.03.2024
- [9] Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen: Protokoll Reinigungsvalidierung Proof of concept: HPLC-Analyse der Wirkstoffrückstände, durchgeführt am 06.07.2022
- [10] Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen, Qualitätskontrolle: Prüfvorschrift „Clonidin-HCl 1,5 mg/50 ml“, 06.02.2018
- [11] Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen: Protokoll Reinigungsvalidierung Proof of concept: Eignung des Swab-Kits zur quantitativen Wirkstoff-Aufnahme, durchgeführt am 26.08.2022
- [12] Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen: QM Arbeitsanweisung Herstellungsbetrieb: Reinigungsvalidierung, 18.02.2013
- [13] Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen: QM Arbeitsanweisung Reinigung Ansatzkessel PH, 05.05.2021
- [14] Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen: QM Arbeitsanweisung Abklatschtest, 11.09.2019
- [15] European Medicines Agency: ICH Q7 “Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients”, 10.11.2000

Dr. Ilona Seemann
Apotheke des Universitätsklinikum Erlangen
Palmsanlage 3
91054 Erlangen
E-Mail ilona.seemann@uk-erlangen.de