

LOGFILE Leitartikel 17/2021

Reinigungsvalidierung: Quintessenz der Probenahme

Auszug aus der [SOP 505-02 Reinigung und Reinigungsvalidierung](#)

von Cornelia Wawretschek und Dr. Jens Hrach

Auswahl eines oder mehrerer Probenahmeverfahren

Die Auswahl eines oder mehrerer geeigneter Probenahmeverfahren erfolgt anhand einer Risikoanalyse

Dabei sind zu berücksichtigen und aufeinander abzustimmen:

- Konstruktion der Ausrüstung (offenes oder geschlossenes System, Vorhandensein und Zugänglichkeit kritischer Stellen)
- Löslichkeit des nachzuweisenden Rückstands
- Analytik

Zugelassen sind folgende Probenahmeverfahren:

Swab-Test (Wischtest)

Eine definierte Probefläche wird mit geeignetem Probenahmematerial in vorgeschriebener Weise abgewischt.

Der Swab-Test gilt als das Verfahren der ersten Wahl; d.h. alle Probenahmestellen, bei denen der Swab-Test angewandt werden kann, sind mit diesem Verfahren zu beproben. Die detaillierte Beschreibung der Durchführung des Swab-Tests erfolgt im jeweiligen Reinigungsvalidierungsplan.

Rinse-Test (Spültest)

Die gesamte produktberührende Oberfläche oder Teile davon werden mit einem geeigneten Lösungsmittel abgespült.

Unterschieden werden dabei

- Final Rinse (Untersuchung des letzten Spülwassers)
- Solvent Rinse (Untersuchung eines zusätzlichen Spülvolumens)

Beide Untersuchungsmethoden sind erlaubt.

Der Final Rinse ist Teil des Reinigungsverfahrens und macht daher keine Aussage darüber, wie viel Rückstand nach der Reinigung auf den Oberflächen verbleibt. Außerdem ist fraglich, ob die Rückstandsmenge in dem meist großen Volumen des letzten Spülwassers analytisch nachweisbar ist. Beim Solvent Rinse wird nach der Reinigung mit einer definierten Menge gespült, dabei kann die Menge so gewählt werden, dass bei Vorhandensein der zulässigen Rückstandsmenge die Bestimmungsgrenze nicht unterschritten wird.

Der Rinse-Test wird an Probenahmestellen angewandt, bei denen ein Swab-Test nicht durchgeführt werden kann (z. B. an schwer zugänglichen Flächen, WSG-Filter oder Düsen). Die detaillierte Beschreibung des durchzuführenden Rinse-Tests erfolgt im jeweiligen Reinigungsvalidierungsplan.

Abklatsch-Test

Ergänzend dazu kann die Untersuchung des mikrobiologischen Status einer produktberührenden Oberfläche mittels fester Nährmedien (RODAC-Platten (Replicate Organism Detection and Counting) angewandt werden. Die Probenahme und die Durchführung des Abklatsch-Tests sind im jeweiligen Reinigungsvalidierungsplan detailliert beschrieben. Die Anwendung eines Probenahmeverfahrens setzt voraus, dass unmittelbar vor einer Probenahme eine visuelle Überprüfung der gereinigten Ausrüstung stattfindet und diese als „sichtbar sauber“ (visually clean) beurteilt werden kann.

Merke: Eine Probenahme ist sinnlos, wenn schon visuell erkennbar ist, dass eine Anlage nicht sauber ist. (Kriterium der visuellen Sauberkeit, visually clean). Die Konzentration, in der die meisten Wirkstoffe noch sichtbar sind, sollte durch Spiking-Studien ermittelt werden.

Auswahl der Probenahmematerialien und -hilfsmittel

Die Probenahmematerialien/-hilfsmittel müssen sich sowohl für das ausgewählte Probenahmeverfahren als auch für die spätere analytische Bearbeitung der Probe eignen. Die Anforderungen an Probenahmematerialien (Tücher, Tupfer etc.) hinsichtlich Material, Eigenschaften, Handhabbarkeit etc. sind festzulegen und zu überprüfen. Alle notwendigen Schritte von einer möglichen Aufbereitung bis hin zu den dafür verwendeten Analyseverfahren werden in Methodenbeschreibungen dokumentiert. (siehe auch Validierung der Analyseverfahren). Hilfsmittel für die Probenahme wie Schablonen oder Zangen müssen gereinigt werden, um Verschleppungen von Verunreinigungen und damit eine Verfälschung der Analyseergebnisse zu vermeiden. Dafür sind Reinigungsverfahren zu entwickeln und Reinigungsanweisungen zu erstellen.

Auswahl der zu beprobenden Ausrüstungsteile und Festlegung repräsentativer Probenahmestellen

Die Auswahl der zu beprobenden Ausrüstungsteile erfolgt anhand einer „Liste aller Teile der Ausrüstung, mit denen die Produkte der Maas & Peither Pharma GmbH hergestellt werden“. Sie enthält Informationen zu produktberührenden Oberflächen wie Abmessungen, Materialien etc. Die Basis hierfür bildet wiederum die Validierungsmatrix (SOP-600 „Validierungsmasterplan“).

Ausgehend der „Liste aller Teile der Ausrüstung, mit denen die Produkte der Maas & Peither Pharma GmbH hergestellt werden“ werden die Probenahmestellen so ausgewählt, dass sie repräsentativ über die gesamte Ausrüstung verteilt sind und insbesondere die kritischen Stellen der Produktionsausrüstung berücksichtigen. In diese Betrachtung gleichermaßen einbezogen werden die Geometrie der Oberflächen, die

verwendeten Materialien und deren prozentualer Anteil an der gesamten Anlage. Kritische, schlecht zu reinigende Oberflächen, schwer zugängliche Ausrüstungsteile und schlecht abzureinigende Materialien werden hinreichend berücksichtigt. Dazu wird eine Risikoanalyse durchgeführt. Festgelegt werden sowohl Position, Anzahl als auch Größe der Probenahmestellen.

Wie viele Probenahmestellen werden überhaupt benötigt und wie groß müssen sie sein? Als Faustregel gilt: Für jede zu überprüfende Teilfläche einer Ausrüstung sollte es eine repräsentative Probenahmestelle geben. Die Auswahl der Probenahmestellen erfolgt nicht „am grünen Tisch“, sondern die Ausrüstung wird vor Ort angeschaut, und erst dann werden die Probenahmestellen festgelegt. Auch hier erweist sich eine Zusammenarbeit mit dem erfahrenen Geräteverantwortlichen als sinnvoll und nützlich.

Auswahl der analytischen Methode

Die Analysenverfahren sind zu validieren und werden in genehmigten Methodenanweisungen beschrieben.

Im Rahmen der Validierung werden folgende Attribute überprüft:

- Spezifität und Selektivität
- Linearität
- Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Was ist zu tun, wenn die festgelegten Grenzwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze liegen? Hier kann die Auswahl anderer, empfindlicherer Analysenverfahren oder eine Anreicherung der Substanz bei der Probenaufbereitung die Lösung sein.

- Präzision
- Richtigkeit
- Wiederfindung

Im Falle eines Swabtests schließt die Validierung die Ermittlung der Wiederfindungsrate aus dem Tupfermaterial (Swab) mit ein.

Die PIC/S-Richtlinie PI 006 fordert, dass die analytischen Methoden vor Durchführung der Reinigungsvalidierungsstudie validiert werden. Die zum Nachweis von Rückständen oder Verunreinigungen eingesetzten Analysenmethoden müssen für die zu bestimmende Substanz spezifisch sein und eine Empfindlichkeit besitzen, die dem als akzeptabel definierten Reinheitsgrad entspricht. Die Analysenmethoden müssen in Verbindung mit den eingesetzten Probenahmeverfahren getestet werden, um zu zeigen, dass die Verunreinigungen von der Oberfläche entfernt werden, und um Ausmaß und Reproduzierbarkeit der Wiederfindung zu belegen (PIC/S PI 006, Abschnitt 7.10). Selten kann eine bereits bestehende Analysenvorschrift zur quantitativen Bestimmung eines Wirkstoffs unverändert für die Rückstandsbestimmung im Rahmen der Reinigungsvalidierung verwendet werden. Die Gründe hierfür liegen in den unterschiedlichen Arbeitsbereichen und Probenmatrizes sowie der unterschiedlichen Probenaufbereitung. Dennoch kann in den meisten Fällen das gleiche Analysenverfahren verwendet werden. Für viele Wirkstoffe wird die Kombination aus Wischtest (Swab) und einer spezifischen Methode wie HPLC das Verfahren der Wahl darstellen. Für Reinigungsmittel eignen

sich unspezifische Methoden wie TOC, die Messung der Oberflächenspannung und der Leitfähigkeit.

Probenahme

Nach Auswahl repräsentativer Probenahmestellen, eines oder mehrerer geeigneter Probenahmeverfahren sowie einer geeigneten Analysenmethode werden die Probenahmepläne für die Probenahme innerhalb der Reinigungsvalidierung erstellt und die Probenahme durchgeführt

Erfahrungsgemäß erfolgt die Probenahme fast immer unter Beteiligung der (natürlich entsprechend geschulten und autorisierten) Mitarbeiter der Produktion, manchmal, aber nicht immer, zusammen mit der Qualitätskontrolle. Dies geschieht aus der Überlegung heraus, dass Mitarbeiter der Produktion ihre Ausrüstung „aus dem ff“ kennen und sich mit der Identifizierung der Probenahmestellen – auch wenn diese noch so gut im Validierungsplan beschrieben und abgebildet sind – viel leichter tun, als ein Mitarbeiter der Qualitätskontrolle, der mit der Ausrüstung nicht vertraut ist. Noch ein Wort zur Planung der Reinigungsvalidierung: Es ist wichtig, die Produktionsplanung mit in das Validierungsteam einzubeziehen, da sie zusätzliche Zeit für Probenahme und Rüsten und Reinigen einplanen muss.

Autor

Dr. Jens Hrach
European Registered Toxicologist – Fachtoxikologe DGPT
E-Mail: mail@jenshrach.de

Autorin

Cornelia Wawretschek
Pharmazeutisch-technische Assistentin
E-Mail: cornelia.wawretschek@gxp-services.de



Mehr zum Thema:

[Neues Webinar – 10 häufige Fallstricke bei der Reinigungsvalidierung](#)

Der ehemalige GMP-Inspektor Bernd Bödecker zeigt Ihnen, wie Sie Fehler bei der Implementierung eines Reinigungsvalidierungs-Programms vermeiden.

Live-Webinar | 9. Juni | 15:00 Uhr

inkl. Aufzeichnung, PDF-Präsentation und Teilnahmezertifikat

Ein Muss für alle Fachkräfte, die Teilaspekte der Reinigungsvalidierung im Betrieb umsetzen müssen!

[> Jetzt anmelden!](#)



[SOP 505-02 Reinigung und Reinigungsvalidierung](#)

Reinigungsverfahren müssen anhand schriftlich festgelegter und validierter Reinigungsanweisungen durchgeführt werden. **Diese Muster-SOP** hilft Ihnen, Ihre eigene SOP schnell und vollständig zu erstellen bzw. entsprechend den **aktuellen GMP-Anforderungen** zu überarbeiten.

Dies ist eine von 47 praktischen Standardarbeitsanweisungen aus unserer [SOP-Sammlung](#).

[> Mehr Informationen und Bestellung](#)



Verpassen Sie nicht die aktuellsten News und Artikel:

[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter](#)

[LOGFILE an!](#)