

Reinigungsvalidierung

1 Anforderungen aus Behördensicht	9
1.1 Anforderungen an das Reinigungsverfahren	9
1.1.1 Grundsätze	9
1.1.2 Manuelle Reinigungsverfahren	10
1.1.3 Automatisierte Reinigungsverfahren	12
1.2 Anforderungen an das Anlagendesign	14
1.3 Grundprinzipien der Reinigungsvalidierung	18
1.4 Rechtliche Aspekte der Reinigungsvalidierung	19
1.5 Wesentliche Aspekte einer Risikoanalyse	20
1.5.1 Vorgehensweise	20
1.5.2 Mögliche Rückstände	21
1.5.3 Parameter des Reinigungsverfahrens	22
1.5.4 Anlagendesign	23
1.6 Durchführung der Reinigungsvalidierung	23
1.6.1 Validierungsgegenstand und -umfang	23
1.6.2 Festlegung von Akzeptanzkriterien	24
1.6.3 Probenahmeverfahren	26
1.6.4 Analytische Methoden	27
1.6.5 Dokumentation der Reinigungsvalidierung	29
1.7 Änderungskontrolle und Revalidierung	30
2 Reinigungsverfahren	31
2.1 Einflussfaktoren	31
2.2 Entwicklung und Optimierung von Reinigungsverfahren	32
2.2.1 Wirksamkeit unter Worst-Case-Bedingungen	33
2.2.2 Festlegung der Verfahrensparameter	33
2.3 Erstellung von Reinigungsanweisungen	38
2.3.1 Geltungsbereich	39
2.3.2 Kritische Stellen	39
2.3.3 Durchführung der Reinigung	40
2.3.4 Dokumentation	42
2.3.5 Kontrolle	42
2.4 Besonderheiten bei der Validierung manueller und automatisierter Reinigungsverfahren	42
2.4.1 Standardisierbarkeit und Reproduzierbarkeit	42
2.4.2 Einhaltung der Verfahrensparameter	43
2.4.3 Schulung und Qualifizierung	44
3 Masterplan Reinigungsvalidierung	47

(5)

4 Festlegung des Validierungsumfangs	53
4.1 Identifizierung der kritischen Substanzen	53
4.1.1 Schritt 1: Definition von Risikogruppen	54
4.1.2 Schritt 2: Zuordnung zu Risikogruppen	54
4.1.3 Schritt 3: Identifizierung der Worst-Case-Produkte	56
4.2 Festlegung der ausrüstungsspezifischen Validierungspläne	58
5 Akzeptanzkriterien und Grenzwertberechnung	63
5.1 Grenzwertberechnung für Wirkstoffrückstände	63
5.1.1 Dosis-Kriterium	64
5.1.2 ppm-Kriterium	66
5.1.3 Auswahl des geeigneten Akzeptanzkriteriums	66
5.1.4 Berechnung des zulässigen Rückstands in einer Probe	67
5.1.5 Visuelles Kriterium (<i>visually clean</i>)	70
5.2 Grenzwertberechnung für Reinigungsmittelrückstände	73
5.3 Grenzwertfestlegung für den mikrobiellen Status	75
6 Probenahmeverfahren	77
6.1 Wischtest (Swab Test)	77
6.2 Spültest (Rinse Test)	80
6.2.1 Final Rinse	82
6.2.2 Solvent Rinse	82
6.3 Sonstige Verfahren	84
6.3.1 Dampfkondensatmethode	84
6.3.2 Placebomethode	84
6.4 Auswahl des geeigneten Verfahrens	85
6.4.1 Konstruktion der Produktionsausrüstung	85
6.4.2 Löslichkeit des nachzuweisenden Rückstands	85
6.4.3 Analytik	86
6.5 Mikrobiologische Untersuchung von Oberflächen	86
6.5.1 Probenahmematerial	86
6.5.2 Probenahmestellen	87
6.5.3 Durchführung des Abklatschtests	87
6.5.4 Sonstige Testmethoden	87
7 Analysenverfahren	89
7.1 Anforderungen an die Methodenvalidierung	89
7.1.1 Spezifität und Selektivität	90
7.1.2 Linearität	91
7.1.3 Nachweis- und Bestimmungsgrenze	91
7.1.4 Präzision	92
7.1.5 Richtigkeit	92
7.1.6 Wiederfindung	93
7.1.7 Robustheit	97
7.1.8 Stabilität	98

7.2 Analysenverfahren für Wirkstoffrückstände	98
7.3 Analysenverfahren für Reinigungsmittelrückstände	98
7.3.1 Leitfähigkeit	99
7.3.2 Oberflächenspannung	101
7.3.3 Gesamtorganischer Kohlenstoff (TOC)	102
7.4 Bestimmung des Gesamtorganischen Kohlenstoffs (Total Organic Carbon, TOC)	103
7.4.1 Grundlagen der TOC-Analytik	103
7.4.2 Aufschlussmethoden	104
7.4.3 Detektoren für Kohlendioxid	105
7.4.4 Messtechniken	107
7.4.5 Kalibrierung	110
7.4.6 Systemeignungstest (SST)	111
7.4.7 Mögliche Störfaktoren bei der TOC-Bestimmung	111
7.4.8 TOC-Analytik in der Reinigungsvalidierung	112
7.4.9 Auswertung der Ergebnisse	117
8 Dokumentation	121
8.1 Validierungsplan	121
8.2 Validierungsbericht	124
8.3 Kombination aus Validierungsplan und Validierungsbericht	125
8.4 Sonstige Dokumente	128
9 Aufrechterhaltung des Validierungsstatus	133
9.1 Änderungskontrolle (Change Control)	135
9.2 Revalidierung	136
9.2.1 Änderungsbedingte Revalidierung	136
9.2.2 Periodische Revalidierung	139
9.3 Neue Produkte und Ausrüstungen	141
9.3.1 Neue Produkte	141
9.3.2 Neue Ausrüstungen	142
9.4 Abweichungen	144
9.4.1 Abweichungen vom Validierungsplan	145
9.4.2 Abweichungen von Akzeptanzkriterien	145
10 Dokumentation zur Reinigungsvalidierung (Beispiel)	151
11 Informationsquellen	187
Stichwortverzeichnis	191
Die Autoren	195