

Fachbereich
Angewandte Naturwissenschaften
Studiengang: Regulatory Affairs

Master-Abschlussarbeit

Thema:

Regulatory requirements for the validation of cleaning processes for pharmaceutical plant systems and implications for the detection of residues after cleaning

Zusammenfassung:

Die Herstellung von pharmazeutischen Arzneimitteln erfordert ein hohes Maß an Qualitätsmanagement und Sicherheitsbewusstsein, um die geltenden Anforderungen zu erfüllen. Um einen hohen Qualitätsstandard nachzuweisen, müssen Qualifizierungs- und Validierungsprozesse durchgeführt werden. Ein wichtiger Kernpunkt ist es, sicherzustellen, dass das pharmazeutische Produkt während des Produktionsprozesses nicht kontaminiert wird. Im Allgemeinen sind Kontaminanten Substanzen, die die pharmakologische Wirkung negativ beeinflussen. Solche Verunreinigungen können Rückstände der pharmazeutischen Wirkstoffe, Reinigungsmittelrückstände oder mikrobiologische Kontaminationen sein.

Zur Qualitätssicherung muss eine Validierung des Reinigungsverfahrens durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass das Reinigungsziel erreicht wird. Der Reinigungsvalidierungsprozess hängt von der kritischen Bewertung mehrerer Aspekte ab, wie z.B. die Akzeptanzgrenze für den Grad der Restverschmutzung auf der Oberfläche; die Definition von Fällen, in denen eine Reinigungsvalidierung erforderlich ist; Empfehlungen zur Verwendung von Referenzsubstanzen, wann immer dies anwendbar ist; eine überzeugende Dokumentation (für Reinigungsprozesse und Reinigungsvalidierungen); Anforderungen an die Rückgewinnung und schließlich die Spezifikationen für die Probenahme und die Analysemethoden. Da die Anforderungen an die Reinigungsvalidierungsstudie von Land zu Land unterschiedlich sein können, wird in dieser Masterarbeit eine Strategie und ein Plan für die Reinigungsvalidierung mit verbindlichen und freiwilligen Anforderungen definiert, der die Vorgaben des europäischen, kanadischen, US-amerikanischen, japanischen, brasilianischen, indischen und chinesischen Marktes abdecken soll. Da die

Reinigungsvalidierung ein kritischer Teil der Einhaltung der Guten Herstellungspraxis (GMP) ist, werden auch Richtlinien und Vorgaben zum Thema GMP eingehalten. Darüber hinaus geben internationale Komitees Empfehlungen zur Reinigungsvalidierung ab, wie z.B. der Internationale Rat für Harmonisierung (ICH), das Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC) und das Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Diese Leitfäden sind von hoher Relevanz, da bestimmte länderspezifische regulatorische Dokumente (bindend) auf diese Leitlinien verweisen.

Es ist ein Mindeststandard für die Durchführung der Reinigungsvalidierung in dieser Arbeit definiert, der aus regulatorischer Sicht für alle oben genannten Märkte akzeptabel ist. Daher werden einige der Punkte für das eine oder andere Land übererfüllt, um sicherzustellen, dass die Anforderungen aller Länder abgedeckt sind. Die Definition eines solchen Mindeststandards beinhaltet auch ein Screening der Anforderungen an die Analysemethoden, die für die Bestimmung der Restkonzentrationen, die Probenahmetechniken, die Abschätzung der Akzeptanzgrenzen und der Spitzenwerte für die Anwendung einer Referenzkontamination verwendet werden. Die verbindlichen Anforderungen beziehen sich auf die Durchführung einer Validierung der angewandten Reinigungsverfahren unter Berücksichtigung des Worst-Case-Ansatzes für die Simulation der Kontamination. Zusätzlich müssen folgende Schritte für die Validierung des bestehenden Reinigungsprozesses durchgeführt werden:

- Bestimmung der Rückgewinnungsrate,
- Wahl der Probenahmetechnik (Swab- oder Spülprobenahme), die zur Überprüfung der Wirksamkeit des Reinigungsverfahrens eingesetzt wird, und
- die Analyse dieser Proben mit einer geeigneten Analysemethode mit einem LOQ-Wert unter der ermittelten Akzeptanzgrenze für die Kontamination, die auf der Grundlage wissenschaftlicher Daten und Berechnungen bestimmt wird.

Für eine genauere Anleitung des Reinigungsvalidierungsprozesses können die internationalen Richtlinien (ICH, APIC und PIC/S) für die Durchführung der Validierung verwendet werden, die nicht strikt befolgt werden müssen. Durch die Befolgung der Empfehlungen der internationalen Leitfäden werden jedoch die Anforderungen der Vorschriften erfüllt und sogar teilweise übertroffen.