

Mikrobiologische Validierung der Zubereitung von Infusionslösungen durch einen Roboter im Rahmen der EU-GMP-Prozessqualifizierung

Dr. Herwig Heindl¹, Dr. Karen Tiede¹, Heike Leppin¹, Sven Jirschtzka¹, Jacopo Raffaelli², Dr. Swantje Eisend¹
UKSH Krankenhausapotheke Kiel¹, Loccioni Deutschland GmbH²

Hintergrund

Seit Februar 2017 nutzt die Krankenhausapotheke des UKSH, Campus Kiel den Zytostatikaroboter APOTECaChemo der Firma Loccioni (Abb. 1: APOTECaChemo im UKSH Kiel). Vorab wurden die EU-GMP-Qualifizierungsschritte FAT/SAT, IQ und OQ durchgeführt. Im Rahmen der Prozessqualifizierung (PQ) wurde auch eine umfassende mikrobiologische Validierung bestehend aus Media Fill und Umgebungsmonitoring durchgeführt. Die Validierung dient der Überprüfung der Reinraumklasse der inneren Arbeitsbereiche des Roboters.

Methoden

Vor Inbetriebnahme wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit Hilfe der Media Fill-Prozedur des APOTECaChemo 96 Media Fill-Beutel hergestellt. Der Media Fill stellt die Abfüllung von Nährmedium in die Primärbehältnisse anstelle des eigentlichen Produktes unter Simulation des aseptischen Verfahrens dar. An jedem Tag wurden 16 Beutel mit TSB-Medium und 16 Beutel mit Thioglycolat-Medium mit dem APOTECaChemo befüllt. Um einen realistischen Prozess zu imitieren wurden verschiedene ad-Volumina, die Wiederverwendung von Resten und das wiederholte Anstechen einer Media Fill-Flasche durchgeführt (Abb. 2: Media Fill-Plan). Die Media Fill-Beutel wurden 14 Tage lang bebrütet und anschließend visuell auf Keimwachstum untersucht. Neben diesen Media Fill-Zubereitungen wurde ein umfassendes mikrobiologisches Umgebungsmonitoring bestehend aus Luftkeimsammlung (L1 - L3), Sedimentationsplatten (S1 – S6), Abklatsch (A1 – A13) - und Abstrichproben (A14 – A20) durchgeführt (Abb. 3: Probennahmepunkte nach Validierungsplan). Während jeder Herstellung wurde parallel ein Partikelmonitoring mitgeführt.

Nummer	Beutelvolumen (ml) (0.9% NaCl)	Volumenentnahme (ml)	Medienflasche (ml)	Medienzugabe (ml)	Rest in Medienflasche (ml)	Endvolumen im Beutel (ml)	Anmerkungen
1/17	100	100	100	75	25	75	
2/18	100	100	100	75	25	75	
3/19	100	100	100	75	25	75	
4/20	100	100	100	75	25	75	
5/21	50	50	100	40	60	40	Restaufheben für 6/22
6/22	50	50	60	40	20	40	
7/23	50	50	100	40	60	40	Restaufheben für 8/24
8/24	50	50	60	40	20	40	
9/25	100	100	100	75	25	75	
10/26	100	100	100	75	25	75	
11/27	100	100	100	75	25	75	
12/28	50	50	100	40	60	40	Restaufheben für 13/29
13/29	50	50	60	40	20	40	
14/30	50	50	100	40	60	40	
15/31	250	250	2*100	140	160	140	gleichzeitig laden
16/32	250	250	100	140	20	140	

Abb. 2: Media Fill-Plan

Der Media Fill-Plan dient als Anweisung um eine definierte Anzahl an Zubereitungen unter realistischen Bedingungen herzustellen. Die Beutel 1 – 16 wurden mit TSB-Medium befüllt, die Beutel 17 – 32 mit Thioglycolat-Medium befüllt. Die Media Fill-Flaschen der Zubereitungen 5/21 und 7/23 wurden nach Auslagerung für die Zubereitungen 6/22 und 8/24 erneut verwendet. Die Zubereitungen 15/31 und 16/32 wurden in einem Schritt beladen und hergestellt, d.h. der Rest einer Media Fill-Flasche der Zubereitung 15/31 wurde für die nächste Zubereitung direkt weiterverwendet.

Ergebnisse

Alle Media Fill-Beutel waren ohne mikrobiellen Befund. Ebenso zeigte das Umgebungsmonitoring der inneren Arbeitsbereiche des Roboters keinen mikrobiellen Befund. Bei dem Umgebungsmonitoring des Ladebereichs, also an der Stelle an der Materialien in den Roboter eingebracht werden (Reinraumklasse B/A), gab es an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je eine Sedimentationsplatte mit einem positiven Befund (1 KBE). Alle weiteren Untersuchungsmethoden wiesen keine positiven Befunde auf. Die Auswertungen gemäß den EU-GMP-Guidelines ergaben, dass die Grenzwerte für eine Klassifizierung in die Reinraumklasse A nach Partikelzahl und nach mikrobieller Befundung eingehalten wurden.



Abb. 1: APOTECaChemo im UKSH Kiel "A in B"; Der Roboter steht am Campus Kiel im Reinraum.

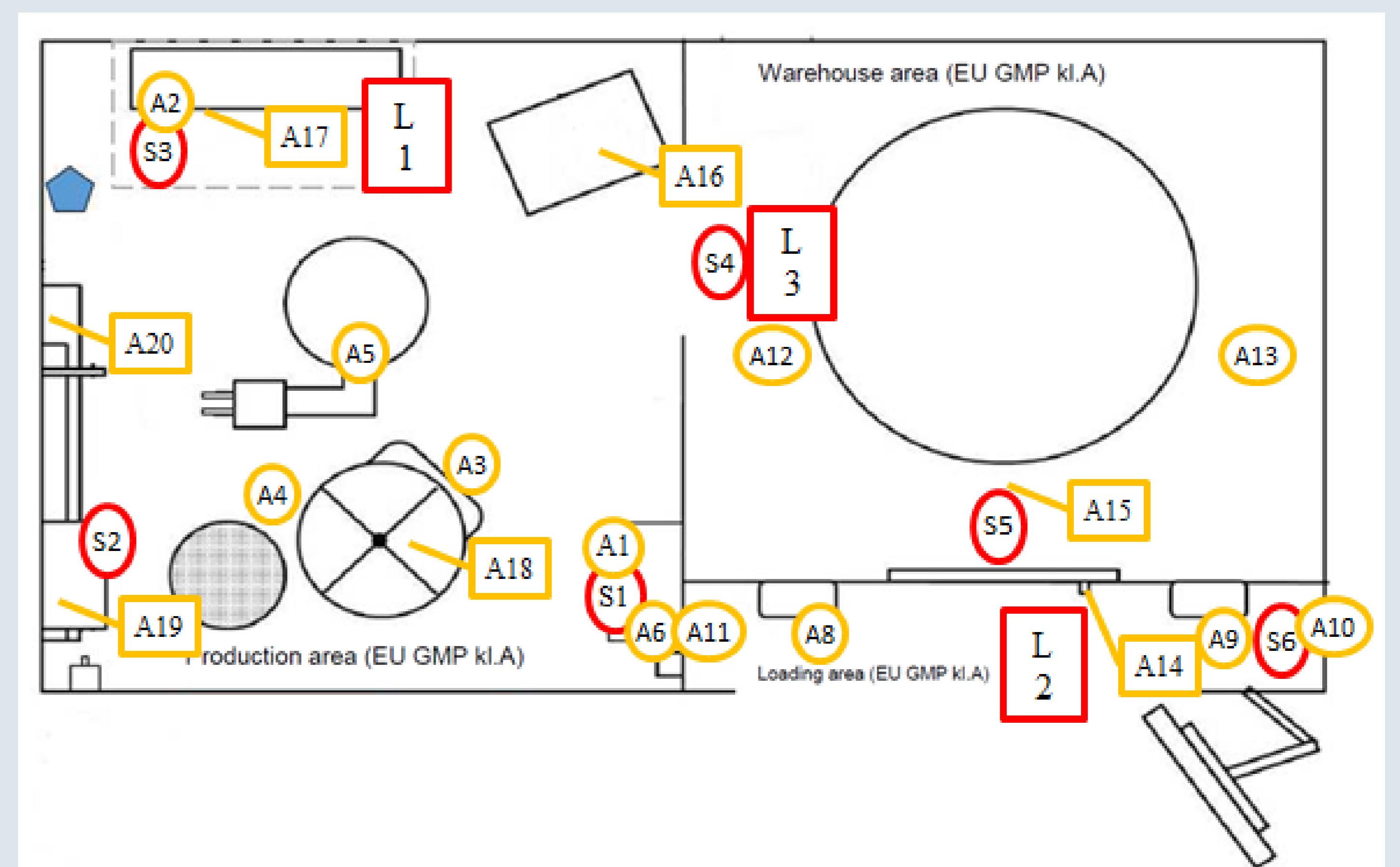


Abb. 3: Probennahmepunkte nach Validierungsplan

Im Validierungsplan sind alle Probennahmepunkte für das mikrobiologische Umgebungsmonitoring dargestellt. Links: Herstellbereich; Rechts oben: Karussell; Rechts unten: Ladebereich. Alle inneren Bereiche des Roboters können der Reinraumklasse A zugeordnet werden.

Schlussfolgerung

Die im Januar 2017 durchgeführte Eingangvalidierung des APOTECaChemo in der Krankenhausapotheke des UKSH, Campus Kiel ist ein wichtiger Bestandteil der PQ des Roboters. Die Ergebnisse der Validierung zeigen, dass die Herstellung mit dem Zytostatikaroboter einem aseptischen Herstellprozess in der Reinraumklasse A entspricht und somit auch mit den Herstellerangaben konform ist. Die inneren Arbeitsbereiche und die Ladezone des Roboters sind als Reinraumklasse A nach EU-GMP-Guideline zu klassifizieren. Dabei stellt die Ladezone den kritischsten Bereich dar und sollte deshalb regelmäßig überprüft werden.