



T. Krebsbach (Hrsg.)

Reinigung und Desinfektion

im pharmazeutischen Betrieb



EDITIO CANTOR VERLAG

Reinigung und Desinfektion

im pharmazeutischen Betrieb

Timo Krebsbach (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von T. Altmann, R. Denk, N. Gürke,
T. Hinken, G. Lauth, J. Ortner, A. Schäfer, R. G. Schwarz,
A. Stärk, W.-D. Wanner, M. Witt-Mäckel



Editio Cantor Verlag Aulendorf

Vorwort

Existenziell ist wohl das treffendste Adjektiv, mit dem ein jeder von uns spätestens seit dem Frühjahr 2020 den Stellenwert von Reinigung und Desinfektion unmissverständlich beschreibt. Beide Prozesse haben sowohl einzeln als auch in Kombination enorm an Popularität und Bedeutung gewonnen, was bis zur Corona-Pandemie in diesem Ausmaß kaum vorstellbar war. Von jetzt auf gleich wurde weltverbindend klar, dass Reinigung und Desinfektion lebenssichernde Prozesse sind.

Für die Produktionsbetriebe, vor allem im Pharma-, Medizinprodukte- und Lebensmittelbereich, ist der Stellenwert von Reinigung und Desinfektion seit jeher sehr hoch, schließlich geht es hier gleich in mehrfacher Hinsicht um Leben und Tod: sowohl um das des Patienten, Anwenders oder Verbrauchers, aber eben auch um die Sicherheit der hergestellten Chargen. Die Sicherstellung eines optimalen Produktionsprozesses erfordert eine passgenaue Auswahl wirksamer Reinigungs- und Desinfektionsmittel, der darauf abgestimmten Techniken sowie der Festlegung sinnvoller Intervalle. Das ist alles gut zu meistern und auch aufrechtzuerhalten, wenn man weiß wie. Genau das ist der Kern dieses Praxisbuches: Kein Wischiwaschi, sondern klare, gesicherte Aussagen, wertvolle Erfahrungen und Tipps aus der Anwendung, die Sie als Unterstützung bei Ihrer täglichen Arbeit im Unternehmen effektiv und effizient einsetzen können.

Wie wichtig echtes Wissen und Expertise sind, wird uns aktuell Tag für Tag in allen medialen Kanälen vor Augen geführt: Viele reden, posten und diskutieren, aber nur wenige greifen dabei tatsächlich auf belastbare wissenschaftliche Kenntnisse und/oder auf Erfahrung zurück. Wo profundes Wissen fehlt, da weicht jegliche Besonnenheit unbegründeten Ängsten und Missverständnissen.

Mein herzlicher Dank geht daher an alle Autoren, die mit großem Eifer ein Werk geschaffen haben, das alle wichtigen Aspekte des Themenbereichs Reinigung und Desinfektion behandelt. Jeder einzelne ist Experte auf seinem Gebiet und blickt auf jahrelange gelebte Fachkenntnisse zurück; beides Voraussetzungen, die im Ergebnis zu einem wissenschaftlich fundierten, aktuellen und echten Praxisbuch führen.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre, die Sie zum Reinemachen anregen soll: Hausinterne Prozesse zu reflektieren, vielleicht sogar zu verschlanken und zu verbessern, neue Ideen zu entwickeln – das soll der Auftrag dieses Buches sein. Vielleicht gelingt es uns ja gemeinsam, dass nicht nur alle Oberflächen sauber und porentief rein sind, sondern dass auch Sie von innen heraus mit sauberem (Ge-)Wissen strahlen.

Bad Neuenahr-Ahrweiler, im Frühjahr 2021

Dr. Timo Krebsbach

Inhalt

Vorwort	5
1 Einleitung		
<i>W.-D. Wanner</i>	13
1.1 Problemkreis Produktionshygiene	14
1.2 Zusammenspiel von Hygienesdesign und GMP	14
1.3 Aufgabenstellung Patientenschutz (Sicherheit, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit) und Reinigung/Desinfizierbarkeit	15
2 Regulatorische Anforderungen		
Gesetze, Richtlinien und Empfehlungen verschiedener Organisationen		
<i>A. Schäfer</i>	16
2.1 Einleitung	16
2.2 Institutionen und Regularien	17
2.2.1 WHO	17
2.2.2 EU-GMP-Leitfaden	17
2.2.3 AMWHV	17
2.2.4 USP	18
2.2.5 FDA	18
2.2.6 EHEDG	18
2.2.7 Biozidprodukte-Verordnung	19
2.2.8 DIN-Normen	19
2.2.9 VAH	19
2.2.10 VDI	20
2.3 Reinigung	20
2.4 Desinfektion	22
3 Hygiene in Prozess, Anlage und Umgebung		
<i>R. Denk</i>	28
3.1 Anforderungen aus Behördensicht	28
3.2 Grundlegende Aspekte zur hygienegerechten Gestaltung	32
3.3 Grundlegende Aspekte von Konstruktionselementen	33
3.4 Grundlegende Risikobewertung zur hygienegerechten Gestaltung	38
3.5 Mögliche (Kreuz-)Kontaminationsquellen	40
3.6 Bewerten und Testen von hygienisch gestalteten Anlagen	41
3.7 Besondere Anforderungen an eine aseptische Fertigung	44
3.8 Planung und Implementierung eines Reinigungs-/Desinfektionskonzeptes	49
3.8.1 Grundlagen	49

3.8.2	Berücksichtigung der unterschiedlichen Reinraumphasen bei der Implementierung	53
3.8.3	Unterschiede in der Implementierung bei externer Vergabe	58
4	Reinigung	70
4.1	Anforderung aus Behördensicht, <i>T. Altmann</i>	70
4.2	Allgemeine Grundlagen und Einflussfaktoren, <i>T. Altmann</i>	70
4.2.1	Reinigungszeit	71
4.2.2	Mechanischer Effekt für die Reinigung	73
4.2.3	Reinigungstemperatur	73
4.2.4	Reinigungschemie	74
4.3	Anforderungen an die Prozesstechnik, <i>T. Altmann</i>	75
4.4	Reinigungstechnologien, <i>T. Altmann</i>	76
4.5	Überblick über die Reinigungsmittel (Wirkstoffe und Wirkungsweisen), <i>T. Altmann</i>	78
4.6	Reinigungsverfahren, <i>N. Gürke</i>	80
4.6.1	Grundsätzliches	80
4.6.2	Auswahl der Reinigungsverfahren	80
4.6.3	Trockenreinigung	81
4.6.4	Nassreinigung	81
4.6.5	Feuchtreinigung	82
4.6.6	Glasreinigung	82
4.6.7	Sonderreinigungsverfahren	83
4.6.8	Anmerkung	83
4.7	Ausrüstung/Equipment für die Reinigung, <i>N. Gürke</i>	84
4.7.1	Grundsätzliches	84
4.7.2	Equipment für die Trockenreinigung	84
4.7.3	Equipment für die Nassreinigung (Feuchtreinigung)	85
4.8	Kriterien zur Auswahl von Reinigungsmitteln, <i>N. Gürke</i>	87
4.9	Entwicklung eines Reinigungsverfahrens, <i>T. Altmann</i>	87
4.10	Automatische, geschlossene Nassreinigungsverfahren, <i>T. Altmann</i>	91
4.11	Automatische, offene Nassreinigungsverfahren, <i>T. Altmann</i>	93
4.12	Automatische, geschlossene Trockenreinigungsverfahren, <i>T. Altmann</i>	93
4.13	Behälterreinigung und notwendige Ausrüstung (Sprühköpfe), <i>T. Altmann</i>	94
4.14	Manuelle Reinigung, <i>N. Gürke</i>	96
4.14.1	Die Grundregeln der manuellen Reinraumreinigung	96
4.14.2	Manuelle Deckenreinigung	97
4.14.3	Manuelle Wandreinigung	98
4.14.4	Manuelle Bodenreinigung	99
4.14.5	Manuelle Reinigung von Oberflächen	100
4.15	Hochdruckreinigung im regulierten Bereich, <i>T. Altmann</i>	102
4.16	Schaumreinigung, <i>T. Altmann</i>	102
4.17	Ultraschallreinigung, <i>T. Altmann</i>	104

4.18	Reinigungsbäder, <i>T. Altmann</i>	105
4.19	Messtechnik innerhalb der Reinigung, <i>T. Altmann</i>	106
4.20	Zusammenfassende Aspekte der Reinigung, <i>T. Altmann</i>	107
4.21	Praxisbeispiel Optimierung einer Kleinteile-Waschanlage, <i>T. Altmann</i>	108
5	Desinfektion		
	<i>T. Hinken</i>	112
5.1	Anforderungen aus Behördensicht	112
5.2	Allgemeine Grundlagen und Einflussfaktoren	114
5.3	Überblick über die Desinfektionsmittel (Wirkstoffe und Wirkungsweise)	115
	5.3.1 Desinfektionsmittel für die Haut (keine Handdesin- fektionsmittel)	115
	5.3.2 Desinfektionsmittel für die Hände	116
	5.3.3 Flächendesinfektion	117
5.4	Desinfektionsverfahren	121
5.5	Manuelle Desinfektion	123
	5.5.1 Sprühdesinfektion	123
	5.5.2 Sprühdesinfektion mit trockenem Nachwischen	124
	5.5.3 Sprühdesinfektion mit feuchtem Nachwischen	124
	5.5.4 Desinfektion mit feuchten Tüchern/Mopps	124
5.6	Desinfektionsbäder	126
5.7	Praktische Anwendung von Desinfektionsmitteln und Equipment	126
	5.7.1 Desinfektion und Mopps	127
	5.7.2 Desinfektion und Tücher	127
5.8	Zusammenfassende Aspekte zur Desinfektion	128
5.9	Bedarf, Kriterien zur Auswahl von Desinfektionsmitteln	128
5.10	Wirksamkeits- und Materialverträglichkeitsprüfung, Gefähr- lichkeitseinordnung, Validierung	130
	5.10.1 Wirksamkeitsprüfung, Gefährlichkeitseinordnung	130
	5.10.2 Validierung, Materialverträglichkeitsprüfung	131
5.11	Anwendungsmethoden: Sprühen, Wischen, Tauchen	132
5.12	Interaktion von Wischmittel, Textilien und Boden	132
5.13	Monitoring desinfizierter Flächen	133
5.14	Wechsel von Desinfektionsmitteln	133
6	Desinfektionsvalidierung		
	<i>M. Witt-Mäckel</i>	136
6.1	Einleitung	136
6.2	Voraussetzung	137
6.3	Ablauf der Validierung	137
6.4	Qualifizierung der Desinfektionsmittel	137
	6.4.1 Schritt 1: Bewertung der ausgewählten Desinfek- tionsmittel anhand der Herstellergutachten	139

6.4.2	Schritt 2: Bewertung hinsichtlich betriebspezifischer Mikroorganismen	142
6.4.3	Schritt 3: Überprüfung der Wirksamkeit auf betriebs-spezifischen Oberflächen	143
6.4.4	Schritt 4: Überprüfung der Kompatibilität von Wisch-textil und Desinfektionsmittelwirkstoff in Kombina-tion mit der Überprüfung des Wischverfahrens	144
6.5	Validierung der Desinfektionsmaßnahmen	145
7 Dekontamination von Isolatoren, RABS und Räumen			
<i>J. Ortner</i>			
7.1	Allgemeine Grundlagen und Einflussfaktoren	155
7.2	Anforderungen aus Behördensicht	156
7.3	Überblick über Dekontaminationsmittel und deren Wirkung	157
7.3.1	Formaldehyd	158
7.3.2	Minnicare Dry Fog	159
7.3.3	UV-C-Strahlung	159
7.4	H ₂ O ₂ -Prozesse und Dekontaminationsverfahren	160
7.4.1	Trocken versus nass – es dreht sich alles um die Physik	160
7.4.2	Prozesse und Verfahren	161
7.5	Praktische Anwendung und passendes Equipment	163
7.5.1	Düsentechnik	165
7.5.2	Vollautomatische Dekontamination von Raumgruppen	165
7.5.3	VHP-Generatortechnik	167
7.5.4	Vernebelungsgeneratoren – Ultraschallzerstäuber	168
7.6	Zusammenfassende Aspekte zur Dekontamination	169
7.7	Bedarf und Kriterien zur Auswahl von Dekontaminationsmitteln	169
7.8	Prüfung Wirksamkeit, Materialverträglichkeit, Einordnung Ge-fährlichkeit, Validierung	170
7.8.1	D-Wert-Bestimmung	171
7.8.2	Bestimmung des Dekontaminationswertes	171
7.9	Gefahren und Risiken bei einer H ₂ O ₂ -Dekontamination	172
7.9.1	Keine gleichmäßige Gas- bzw. Konzentrations- verteilung	172
7.9.2	Gaseinbringung über Lüftungssysteme	172
7.9.3	Materialbeständigkeit	172
7.9.4	Sorptionsverhalten	173
7.9.5	Konzentrationsveränderung	173
7.9.6	Raumdruckveränderung	173
7.9.7	Verdunstungsschäden	173
7.9.8	Adsorption und Schockbeaufschlagung	174
7.9.9	Gasverteilung im Raum	174
7.10	Interaktion mit Materialien und Equipment	174
7.11	Praxisbeispiele	175
7.11.1	H ₂ O ₂ -Begasung von Insekten und Käfern	175
7.11.2	Inaktivierung von Coronaviren	176

7.11.3	Dekontamination von Autoklaven	177
7.11.4	H ₂ O ₂ -Dekontamination von (Einweg-)Schutzartikeln	177
7.11.5	Dekontamination von kalten Oberflächen	177
7.12	Integration eines H ₂ O ₂ -Gasgenerators großer Leistung in eine Raumluftanlage, <i>G. Lauth</i>	179
7.12.1	Einleitung	179
7.12.2	Integration eines stationären H ₂ O ₂ -Gasgenerators in eine RLT	179
7.12.3	Planungskriterien	180
7.12.4	Zyklusphasen für große Räume	186
7.12.5	Faktoren für erfolgreiche Dekontaminationszyklen	187
7.12.6	RABS, Dekontaminationskammern und Schleusen	188
7.12.7	Fazit	189
8	Mitarbeiter-Training		
	<i>W.-D. Wanner</i>	190
8.1	Einleitung	190
8.2	Training	191
8.2.1	Definition	191
8.2.2	Arten	191
8.2.3	Vorbereitung	192
8.2.4	Durchführungsmöglichkeiten	192
8.2.5	Durchführung	193
8.3	Zusammenfassung	194
8.4	Schluss	194
9	Mikrobiologisches Monitoring im Rahmen der Produktionshygiene		
	<i>A. Stärk</i>	195
9.1	Einleitung	195
9.2	Methodik mikrobiologischer Umgebungskontrollen	195
9.2.1	Mikrobiologische Überwachung der Luft	195
9.2.2	Mikrobiologische Überwachung von Oberflächen	196
9.2.3	Mikrobiologische Überwachung von Personal	196
9.2.4	Mikrobiologische Überwachung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln sowie Reinigungsutensilien	197
9.3	Voraussetzung zur Durchführung von Umgebungskontrollen	197
9.3.1	Auswahl des Nährmediums	197
9.3.2	Inkubationsbedingungen für Umgebungskontrollen	198
9.3.3	Freigabeprüfung der Nährmediencharge vor Durchführung von Umgebungskontrollen	199
9.3.4	Korrektur Umgebungskontroll-Musterzug	199
9.3.5	Validierung der Umgebungskontrollmethode	200
9.4	Mikrobiologisches Umgebungsüberwachungsprogramm	200
9.4.1	Definition von Prüfpunkten	201
9.4.2	Definition Prüffrequenzen	202

9.5	Anforderungen an mikrobiologische Umgebungskontrollen	206
9.5.1	Anforderungen – Aktionsgrenzen	206
9.5.2	Anforderungen – Warngrenzen	208
9.5.3	Anforderungen – Trending	208
9.6	Maßnahmen/Konsequenzen bei Überschreitung der Anforderungen	209
9.6.1	Meldung der Abweichung und Definition von Sofortmaßnahmen	209
9.6.2	Abklärungen zur Kontaminationsursache	209
9.6.3	Festlegung von korrektiven und präventiven Maßnahmen	210
9.6.4	Abweichungsentscheid	210
9.7	Fazit	211
10 Reinigungsvalidierung			
	<i>R. G. Schwarz</i>	223
10.1	Einleitung	223
10.2	Anforderungen aus Behördensicht	224
10.2.1	EU-GMP-Leitfaden, Anhang 15	225
10.2.2	Shared Facilities Guideline	227
10.2.3	EU-GMP-Leitfaden, Teil 1, Kapitel 3 und 5	228
10.2.4	Best-Practice-Veröffentlichungen	231
10.2.5	Ausblick Reinigungsvalidierung und EU-GMP-Leitfaden, Anhang 1 (v12; Draftversion von 02/2020)	232
10.3	Reinigungsanweisung	235
10.4	Masterplan Reinigungsvalidierung	238
10.4.1	Haltezeiten	241
10.4.2	Worst-Case-Ansatz Reinigungsprozess	242
10.5	Validierungsumfang	243
10.5.1	Gruppierungsstrategien für Equipment	244
10.5.2	Leitprodukt-Ansatz für Produktgruppierung	246
10.6	Grenzwerte und Berechnungsgrundlagen (toxikologische Gefahrenanalyse)	249
10.6.1	Gesundheitsbasierte Expositionslimits	251
10.6.2	Traditionelle Reinigungsprozesslimits	254
10.7	Probenahmeverfahren	257
10.7.1	Indirekte Probenahmeverfahren	258
10.7.2	Direkte Probenahmeverfahren	259
10.7.3	Auswahl der Probenahmestellen bei direkten Probenahmeverfahren	264
10.8	Rückstandsanalytik	265
10.8.1	Substanzunspezifische Rückstandsanalytik (Analytik von Triggersubstanzen)	268
10.8.2	Substanzspezifische Rückstandsanalytik	269
10.9	Dokumentation	270
10.10	Fazit	272

11 Aufrechterhaltung des Validierungsstatus		
<i>R. G. Schwarz</i>	276
11.1 Einleitung	276
11.2 Änderungskontrolle	276
11.3 Revalidierung	279
11.3.1 Validierung vs. Verifizierung	280
11.3.2 Periodische Revalidierung	281
11.3.3 Änderungsinduzierte Revalidierung	283
11.4 Implementierung neuer Produkte und Prozessanlagen	284
11.4.1 Implementierung eines neuen Produkts	284
11.4.2 Implementierung neuer Prozessanlagen	285
11.5 Abweichungsmanagement	287
11.5.1 Überschreitung von Grenzwerten	289
11.5.2 Trending	291
Die Autoren	294
Autorenverzeichnis	297
Sachverzeichnis	298

1

Einleitung

Wolf-Dieter Wanner

Erfahrene Kämpfer im Markt werden sich fragen: „*Brauchen wir denn noch ein Werk zu diesem Thema? Ist denn nicht längst alles hierzu durchformuliert und ausdiskutiert?*“ Betrachtet man die Autoren zu den einzelnen Fachthemen zeigt sich, dass sich hier Praktiker zu Wort melden, die aus ihrem über Jahre erworbenen Erfahrungsschatz die Inhalte darstellen, verständlich, problemlösend, direkt geeignet für die alltägliche unmittelbare Anwendung.

Erlauben Sie mir lieber Leser, liebe Leserin, einen gewagten und hoffentlich unrichtigen Ausspruch für die Zukunft: „*Eine praxisnahe konkrete Zusammenschrift solch realen Fachwissens, harmonisch aufeinander abgestimmt, wie in diesen ineinander greifenden Kapiteln, wird es in der Zukunft kaum mehr geben!*“ Eile, Kostendruck, Zufriedenheit mit geringerem Fachwissen bei den Durchführenden im Markt, bei strafferer hierarchischer Personalführung u. v. m. fördern schwindende marktaktiv verfügbare Anwendungskenntnisse. Unmittelbar guter Rat wird seltener verfügbar sein. Ein Grund mehr, sich über dieses Nachschlagewerk zu freuen. Erfahrene im Markt brauchen es wohl nicht, obgleich auch sie ihr Wissen damit ein wenig „auffrischen“ können. Jedoch nachrückende „Neu-Verantwortliche“, die neben erworbenen Universitätsabschlüssen handwerkliche Kenntnisse vor Ort benötigen, um Ausführungen zu beurteilen, grundsätzliches Verständnis mit der Praxis zu verbinden, mit Kollegen und Mitarbeitern auf Augenhöhe kommunizieren zu können, auch für jene sind diese Zeilen niedergeschrieben.

Vergessen wir nicht, dass dieses Buch in den Wochen und Monaten der Corona-Pandemie (Frühjahr–Winter 2020) erstellt wurde. Ein bisher nie dagewesenes Phänomen. Unabhängig von den jeweiligen Einstellungen und Meinungen zu diesem Geschehen erkennen wir bestehende Dokumentationsunsicherheiten bei den erhobenen Prüfdaten, Infektionszahlen und statistischen Fakten. Es werden wichtige Maßnahmen zum Schutz der Volksgesundheit beschworen und zugleich erheben sich tadelnde Stimmen aus ebenso fachspezifischen Kreisen bezüglich überzogener Vorgaben mit Langzeitschäden für besonders Betroffene. Unsicherheiten, persönliche Standpunkte und Meinungen sind die Folge, wo häufig nur noch ein „dafür“ oder „dagegen“ als Kommunikationsbasis besteht. Fakten, basierend auf realen wissenschaftlichen Begründungen (Rationale), plausibel, rückverfolgbar, unveränderlich dokumentiert, das sind die Inhalte dieses Praxisbuchs, als definitives Gegenteil von Standpunkt und persönlicher Überzeugung. Reinigung und Desinfektion beinhalten das Risiko, dass immer

irgendetwas „verschmutzen“ oder „verkeimen“ könnte. Geredeso wie man heute warnt, dass Corona-Viren jeden und überall infizieren könnten.

Erkennen Sie die beruhigenden Hinweise auf stabile Problemlösungen in den hier dargestellten Bereichen pharmazeutischer Aktivitäten.

1.1 Problemkreis Produktionshygiene

Jede Einleitung fokussiert die vorhandenen Themen im Überblick, wobei Produktionshygiene als Begrifflichkeit im GMP-Verständnis zu begreifen ist. Neben dem eigentlichen Equipment stehen die Räumlichkeit des Geschehens (Zonenkonzept, Lüftung, Schleusensysteme), das tätige Personal, die Transportmittel zwischen den Zonen, inkl. der Qualifizierung geeigneter Reinigungs- und Desinfektionsmittel sowie ihre bewiesenen (= validierten) Wirksamkeiten auf den benetzten Oberflächen im Mittelpunkt. Es gibt eine Unmenge an Details, die an dieser Stelle angesprochen werden, um das im Markt notwendige Wissen sinnvoll, verständlich und umsetzbar zu vermitteln. Wertvoll sind auch benannte fachliche Bezeichnungen, die zielgenau als eingegebene Stichworte im Internet zu weiteren verfügbaren Quellen führen. Bei der Recherche sollte nicht vergessen werden, auch immer in die Vorgaben der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) zu blicken.

1.2 Zusammenspiel von Hygienedesign und GMP

Jedes aufzubereitende Equipment bedarf einer risikobasierten Hygienekonstruktion, durch die GMP-definierte kritische Schwachstellen (z. B. Toträume) bereits in der Planung vermieden werden. In solchen Risikobereichen kann man sich in der Oberflächenaufbereitung erschöpfen, ohne den erwarteten Erfolg zu erreichen. Man denke stets daran, während der Planung neuer Räumlichkeiten, neuen Equipments, neuer Leitungssysteme usw. immer die Fachleute für Aufbereitung mit ins Team zu holen, um GMP-konform schon in der Planungsphase die meisten kritischen Einflüsse wahrzunehmen, soweit möglich zu optimieren und auf diese Weise zu reduzieren. In der Folge bedeutet dies eine erfreuliche Reduktion des Qualifizierungs- und Validierungsaufwandes, betreffend die Aufbereitung. Nicht zu vergessen: Das Qualitätsrisikomanagement steuert nach GMP den Umfang und die Tiefe notwendiger Validierungsarbeit.

2 Regulatorische Anforderungen Gesetze, Richtlinien und Empfehlungen verschiedener Organisationen

Anne Schäfer

2.1 Einleitung

Hygiene ist ein essenziell wichtiger Beitrag zur Herstellung von qualitativ hochwertigen pharmazeutischen Produkten. Die Reinigung und Desinfektion von Oberflächen sowie die Personalthygiene sind somit überaus wichtige Schritte zur Aufrechterhaltung einer guten Hygiene im pharmazeutischen Betrieb.

Wollen Pharmabetriebe GMP-konform produzieren, so müssen daher Hygienestandards festgelegt und deren Einhaltung stetig überprüft und dokumentiert werden. Hierfür müssen neben dem EU-GMP-Leitfaden [1] noch eine ganze Reihe weiterer nationaler sowie internationaler Gesetze, Richtlinien, Verordnungen und Guidelines [2] beachtet werden (Abb. 1).



Abb. 1. Hygieneanforderungen – Organisationen und Regelwerke.

Welche der zahlreichen regulatorischen Anforderungen anzuwenden sind, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Der wichtigste Aspekt ist die Frage, welche Produkte konkret hergestellt werden. Allerdings spielt es auch eine große Rolle, wie die Produkte hergestellt werden (z. B. chemisch oder biologisch, steril oder unsteril), wie die Mittel verabreicht werden (z. B. oral, intravenös, parenteral oder topisch) und in welchem Land die Produkte hergestellt und/oder verkauft werden.

Nachfolgend werden die gängigsten Regularien vorgestellt und anschließend im Hinblick auf ihre jeweiligen Vorgaben zur Reinigung und Desinfektion im Pharmabetrieb kommentiert. Eine abschließende Auflistung der hier behandelten Regelwerke findet sich am Beitragsende in Tab. 1.

2.2 Institutionen und Regularien

2.2.1 WHO

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) ist eine Sonderorganisation der Vereinten Nationen. Ihre Hauptaufgabe ist die Bekämpfung von Erkrankungen sowie die Förderung der allgemeinen Gesundheit weltweit. Der Begriff Gesundheit wird hierbei von der WHO als Zustand kompletten physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens definiert [3].

Gemäß WHO ist die Hygiene ein wichtiger Bestandteil zur Aufrechterhaltung der Gesundheit. Somit findet man u. a. auch zahlreiche Richtlinien und Publikationen zum Thema Hygiene für die unterschiedlichsten Bereiche.

Die vom Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations erstellten Technical Report Series TRS 986 (Annex 2) [4] sowie TRS 961 (Annex 6) [5] enthalten u. a. Vorgaben zur Personal- sowie zur Flächenhygiene in pharmazeutischen Betrieben [6].

2.2.2 EU-GMP-Leitfaden

Der EU-GMP-Leitfaden (Good Manufacturing Practice, GMP; Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe) [1] enthält Richtlinien zur Qualitätssicherung bei der Produktion von Arzneimitteln und Wirkstoffen. Er konkretisiert die Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel sowie die Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel.

Der EU-GMP-Leitfaden besteht aus 3 Teilen sowie 18 Anhängen, welche regelmäßig ergänzt und aktualisiert werden. Angaben zur Hygiene im pharmazeutischen Betrieb sind vorrangig in Teil I (Kapitel 2 und 3), Teil II (Kapitel 3, 4, 5 und 6) sowie im Annex 1 und 15 zu finden.

2.2.3 AMWHV

Die AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung) entstand aus den Basisvorschriften des Deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) und trat 2006 unter dem Titel Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft in Kraft. Die AMWHV ist in insgesamt 7 Abschnitte gegliedert und

3 Hygiene in Prozess, Anlage und Umgebung

Richard Denk

3.1 Anforderungen aus Behördensicht

Hinsichtlich behördlicher Anforderungen gibt es keine eindeutigen Richtlinien für das Design von Prozessanlagen, Einrichtungen, Räumen oder Korridoren, an die sich die Hersteller dieser Systeme halten müssen. In unterschiedlichen GMP-Richtlinien wird jedoch eine Reinigungsvalidierung erwähnt. Diese Reinigungsvalidierung kann sich auf die produktberührenden Oberflächen sowie auf die nicht produktberührenden oder indirekt produktberührenden Oberflächen beziehen. In Bezug auf das Raumdesign, die Anlagenbetrachtung sowie auf die Luftführung inkl. der nicht produktberührenden Oberflächen hat die European Medicines Agency (EMA) im Part I, Chapter 5, ihrer GMP Guidelines [1] Folgendes publiziert: „5.21 *The outcome of the Quality Risk Management process should be the basis for determining the extent of technical and organisational measures required to control risks for cross-contamination. These could include, but are not limited to, the following:*

[...]

iv. Depending on the contamination risk, verification of cleaning of non product contact surfaces and monitoring of air within the manufacturing area... in order to demonstrate effectiveness of control measures against airborne contamination or contamination by mechanical transfer.“

Mit direkt produktberührenden Oberflächen sind alle Flächen gemeint, die direkt mit der pharmazeutischen Substanz in Berührung kommen. Dies schließt alle Flächen, Übergänge, Abdichtungen usw. ein.

Speziell bei den Übergängen und Abdichtungen sind Hinterschneidungen, Toträume und eventuelle Ablagerungen von Partikeln oder Mikroorganismen zu betrachten. Diese können je nach Design ein Risiko für eine mögliche Kontamination sowie Kreuzkontamination sein. Ein weiteres Risiko bedeuten Oberflächenbeschädigungen, die durch unsachgemäße Handhabung entstehen können. Oberflächenbeschädigungen, wie z. B. ein Kratzer auf Edstahlflächen oder Polymeren, können zu ungewollten Ablagerungen von Mikroorganismen, Partikeln oder hochaktiven Substanzen führen.

Mit indirekt produktberührenden Oberflächen sind alle Flächen gemeint, die mit einer Oberfläche in Berührung kommen, die anschließend mit der pharmazeutischen Substanz in Berührung kommt. Als praktisches Beispiel in der aseptischen Herstellung sind hier Stopfen zu nennen, die in ein Vial eingesetzt werden, oder die Flächen innerhalb eines Gefriertrockners. Diese Flächen können ebenfalls ein Risiko für eine mögliche Kontamination oder Kreuzkontamination sein. Während produktberührende Oberflächen in den allermeisten Fällen zur Umgebung geschlossen sind, sind die indirekt produktberührenden Oberflächen meistens offen zur Umgebung. Bezüglich Oberflächenbeschädigungen sind die gleichen Risiken wie bei den produktberührenden Oberflächen zu betrachten.

Mit nicht produktberührenden Oberflächen sind alle Flächen gemeint, die nicht mit der pharmazeutischen Substanz direkt oder indirekt in Berührung kommen. Diese Flächen sind jedoch in Bezug auf den Produktschutz ebenfalls zu betrachten, da bei einer offenen Handhabung der pharmazeutischen Substanz das Risiko einer möglichen Kontamination oder Kreuzkontamination besteht. Als praktisches Beispiel bei einer Vialabfüllung ist dies z. B. der Transportrechen, der die Vials zur Füllposition transportiert und anschließend weiter zum nächsten Prozessschritt. Der Transportrechen ist zwar eine nicht produktberührende Oberfläche, jedoch nah zu der offenen pharmazeutischen Substanz. Als weiteres praktisches Beispiel nicht produktberührender Oberflächen sind in der aseptischen Herstellung alle Oberflächen innerhalb eines Isolators zu nennen. Deren Design ist sehr wichtig, da alle Oberflächen sauber von Partikeln und Mikroorganismen sein müssen, um durch eine Oberflächendekontamination mit z. B. vaporisiertem oder zerstäubtem Wasserstoffperoxid eine aseptische Atmosphäre erzeugen zu können.

In der aseptischen Herstellung wird eine validierte Reinigung vor der Desinfektion/Dekontamination der Oberflächen gefordert, jedoch ohne spezifische Angaben in Bezug auf Partikelmengen. Dies ist besonders wichtig, wenn in der Anlage verschiedene Produkte nacheinander hergestellt werden. Speziell bei der Herstellung von hochaktiven, toxischen Stoffen wachsen die Anforderungen an die Reinigung.

Seit der Publikation der Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities [2] der EMA im Jahr 2014 hat die Bedeutung der Reinigung von produktberührenden, jedoch auch von indirekt und nicht produktberührenden Oberflächen bei der Herstellung von hochaktiven Substanzen zugenommen. 2018 wurde das Dokument von der Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) als Guidance übernommen. In dem Dokument wird für jede Substanz ein Permitted Daily Exposure (PDE) gefordert. Der PDE wird seitdem als Grenzwert für die Reinigung von produktberührenden Oberflächen verwendet.

Um auch die Anforderungen für nicht produktberührende und indirekt produktberührende Oberflächen in Bezug auf die Reinigungsgrenzwerte zu definieren, hat sich eine Expertengruppe von GMP- und Reinigungsexperten, Toxikologen, Arbeitssicherheits- und GMP-Inspektoren zusammengefunden. Bis zu dem Zeit-

Beispiel für ein Reinraumprotokoll

Phase 1

- Montageaktivitäten:
 - Gebäude befindet sich im Rohbau
- Kleidungsvorschriften:
 - Persönliche Schutzausrüstung (PSA)
- Reinigung:
 - regelmäßiges Kehren und Saugen
 - Entfernen von Verschmutzung
 - Müll entsorgen
 - für Ordnung auf der Baustelle sorgen
- Umkleideprozedur:
 - entfällt
- Zutrittskontrolle:
 - allgemeine Kontrolle hinsichtlich Zugangsberechtigung
- **Wichtig:**
 - Die Gewerke zu Ordnung und Sauberkeit anhalten!

Phase 2 (Abb. 23)

- Montageaktivitäten:
 - Reinraumhülle und Plenum werden geschlossen.
- Kleidungsvorschriften:
 - Persönliche Schutzausrüstung (PSA) und Arbeitsbekleidung auf Sauberkeit prüfen, ggf. reinigen
 - Überschuhe oder sauberes Schuhwerk
- Reinigung:
 - provisorische Erstellung einer Schleuse
 - kontinuierliche Reinigung aller Oberflächen, Decken, Wände (Glasflächen), Böden
 - Zwischendecke (Plenum)/Abhängung
 - Bodenflächen (Abdeckung) feucht reinigen
 - mehrmals täglich Schleusenreinigung!
 - Müll entsorgen
 - für Ordnung auf der Baustelle sorgen
- Zutrittskontrolle:
 - Reinigung aller einzubringenden Gegenstände und Materialien
 - Überprüfung der Kleidungsvorschriften

Forts. nächste Seite

Forts. Beispiel

- Kontrolle der Zutrittsberechtigung und Eintragungen ins Logbuch (Firma, Name, Uhrzeit Ein- und Austritt)
- **Wichtig:**
 - Die Gewerke zur Ordnung und Sauberkeit anhalten!
 - Transportpaletten (Holz) und Umverpackungen soweit wie möglich vorher entfernen.
 - Verschmutzungen sind von den Gewerken sofort zu beseitigen!
 - Schleusenbereiche dürfen nicht als Lagerstätten verwendet werden!

Reinraumprotokoll zur baubegleitenden Reinigung

Reinraumprotokoll: Reinraumstatus – Phase 2

Kleidungs Vorschriften - Umkleideprozedur - Zutrittskontrolle:

Bekleidung und **PSA** auf Sauberkeit prüfen, ggf. reinigen
sauberes Schuhwerk, ansonsten Überziehschuhe!

Reinigung aller einzubringenden Werkzeuge und Gegenstände

Alle Gewerke sind zur Ordnung und Sauberkeit angehalten!
Verschmutzungen sind von den Gewerken sofort zu beseitigen!

Schleusenbereiche sind keine Lagerstätten!

Eintragungen ins Logbuch!

Abb. 23. Beispiel für einen Aushang zum Reinraumprotokoll.

Phase 3

- Montageaktivitäten:
 - Ausbau des Reinraums
 - FFU-Systeme gehen in Betrieb (Spülbetrieb)
 - Installation der endständigen Filter
- Kleidungs Vorschriften:
 - saubere Persönliche Schutzausrüstung (PSA) und Arbeitskleidung
 - Reinraumkleidung mit Inbetriebnahme der Filter
 - Haarnetz
 - Einwegoverall
 - Überschuhe
 - (Handschuhe)

Forts. nächste Seite

5 Desinfektion

Thorsten Hinken

5.1 Anforderungen aus Behördensicht

Nach § 2 Abs. 1 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) [1] müssen *„Betriebsräume und ihre Ausrüstungen [...] regelmäßig gereinigt und, soweit erforderlich, desinfiziert oder sterilisiert werden.“*

Neben einer regelmäßigen Desinfektion fordert die AMWHV, dass *„nach einem schriftlichen oder elektronischen Hygieneplan vorgefahren“* wird, in dem

- *„die Häufigkeit der Maßnahmen,*
- *die durchzuführenden [...] Desinfektionsverfahren und die zu verwendenden Geräte und Hilfsmittel,*
- *[...] die Überprüfung der Effektivität der Maßnahmen und*
- *die mit der Aufsicht betrauten Personen*

festgelegt sind.“ (§ 2 AMWHV Abs. 1, Punkte 1–4)

Zudem ist die *„Wirksamkeit von Reinigungs- und Sterilisationsverfahren [...] zu validieren, soweit es das Herstellungsverfahren oder das Produkt erfordert.“* (§ 2 AMWHV Abs. 1)

In Abs. 2 wird weiterhin gefordert, dass *„unbeschadet des Hygieneplans nach Abs. 1 [...] schriftliche oder elektronische Hygieneprogramme vorhanden sein [müssen], die den durchzuführenden Tätigkeiten angepasst sind. Sie sollen insbesondere Vorschriften zur Gesundheit, über hygienisches Verhalten und zur Schutzkleidung des Personals enthalten.“* Details finden sich im EU-GMP-Leitfaden [2] im neuen Annex 1 [3] und im Annex 15 [4].

Ein besonderes Augenmerk gilt der Wahl der Desinfektionsmittel.

Grundsätzlich sollten Desinfektionsmittel im jeweiligen Anwenderland zugelassen sein (im Moment noch nationale Zulassung, zukünftig Biozidverordnung [5] europaweit oder national). Die Arbeitsschutzregeln müssen eingehalten werden (z. B. der Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) im Sicherheitsdatenblatt). Die Anwendung soll den Vorgaben des Herstellers entsprechen und/oder es soll mit eigenen Untersuchungen (Validierungen) die Wirkung nachgewiesen sein.

Im Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens wird gefordert: *„More than one type of disinfecting agent should be employed, and should include the periodic use of a sporicidal agent.“*

Die Anwendung mehrerer Desinfektionsmittel oder deren periodischer Wechsel wird auch von anderen Regularien verlangt, z. B. von der WHO TRS 961 [6] (Annex 6, Chapter 3) und der FDA Guidance for Industry [7].

Weitere Regularien betreffen die Desinfektion bei der Sterilproduktion:

- sterile Desinfektionsmittel in Reinräumen der Klasse A/B (WHO TRS 961, Annex 6, Chapter 3)
- keimmindernde Einschleusung von Materialien bei der Produktion in Reinräumen und Häufigkeit bei der Flächendesinfektion (USP, Kapitel 797 [8])
- Anforderungen an die Bekleidung des Personals (WHO TRS 961, Annex 6, Chapter 3; GMP, Annex 1, Punkt 4.12)

Schließlich ist die Materialverträglichkeit sowie die Kompatibilität mit anderen Mitteln zu berücksichtigen (USP, Kapitel 1072).

Einen Überblick über die wichtigsten Regularien bietet Tab. 1 in Kap. 2 dieses Buches (S. 23ff).

Kritik aus Praxissicht¹

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass ein sinnvolles Hygieneregime gefordert wird. Auch der neue Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens spricht von der Contamination Control Strategie, was bedeutet, dass die Hygienemaßnahmen an die Bedingungen angepasst werden müssen.

Diese sehr unpräzisen Aussagen bringen aber in der Regel niemanden weiter, der Entscheidungen treffen soll.

Erschwerend im Alltag kommt hinzu, dass sich Behörden im Allgemeinen sehr schwer tun mit konkreten Aussagen, auf die man sich später berufen könnte.

In der Hygiene hat man es je nach Branche mit verschiedenen Behördentypen zu tun. Dazu kommen noch andere kontrollierende Institutionen, wodurch die tägliche Arbeit nicht gerade erleichtert wird:

- der Pharmazeutische Betrieb
 - in der Regel die Bezirksregierung
 - Behörden aus dem Ausland, in das geliefert werden soll, z. B. die FDA
 - die Berufsgenossenschaft
 - Versicherungen
 - bei größeren Arzneimittelherstellern die interne Abteilung der Muttergesellschaft

¹ Der Autor besucht seit mehr als 14 Jahren Kunden, die entweder beabsichtigen ihr Hygienekonzept zu ändern oder nur das eine oder andere austauschen möchten. Insbesondere die Auswahl und Anwendung von Desinfektionsmitteln stand dabei immer im Mittelpunkt. Die Kritik in diesem Kapitel ist aus den in dieser Zeit gesammelten Erfahrungen erwachsen und stellt die persönliche Ansicht des Autors und nicht die der Firma Ecolab dar.

6 Desinfektionsvalidierung

Margarete Witt-Mäckel

Zur Wahrung der Produktqualität ist es unerlässlich, alle qualitätsrelevanten Produktionsprozesse auf deren Eignung und Wirksamkeit zu überprüfen und damit entsprechende Validierungsmaßnahmen durchzuführen. Auch die Desinfektionsverfahren als wichtige Maßnahmen der Kontaminationskontrolle und zur Qualitätssicherung unterliegen dieser Forderung. Die Desinfektionsvalidierung betrifft nicht nur die Oberflächen mit direktem Produktkontakt, sondern wird immer mehr für die Umgebungsflächen gefordert, da die mikrobiologische Reinheit der Produktionsumgebung ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf die Produktqualität hat.

6.1 Einleitung

Obwohl im alltäglichen Sprachgebrauch die Begriffe „Reinigung“ und „Desinfektion“ gern unter der Rubrik „Reinigung“ zusammengefasst werden, ist es wichtig, die hinter den Begriffen stehenden Prozesse separat zu betrachten. Während innerhalb der Reinigungsvalidierung überprüft wird, ob nach den durchgeführten Reinigungsmaßnahmen tatsächlich alle unerwünschten Kontaminationen im definierten Umfang von den Oberflächen entfernt sind, wird innerhalb der Desinfektionsvalidierung die mikrobiologische Belastung nach der Desinfektion bewertet. Mit dieser Bewertung werden einerseits die Eignung und Wirksamkeit der Desinfektionsmittel und andererseits die Effektivität der Desinfektionsmaßnahmen, d. h. die Art und Weise, mit der die Desinfektionsmittel eingesetzt werden, überprüft und bestätigt. Vor allem die Gesamtbeurteilung ist entscheidend, da nur am Ort der Umsetzung Einflussfaktoren wie der Mensch, die Beschaffenheit der Oberflächen, Vereinbarkeit von Wischtexilien und Desinfektionsmittel, Standzeiten usw. erfasst werden können.

Das Maß für die Beurteilung der Desinfektion innerhalb der Desinfektionsvalidierung ist die mikrobiologische Reinheit, die gewährleistet, dass vom desinfizierten Gegenstand oder von der desinfizierten Fläche keine Gefährdung des Produkts sowie des Endverbrauchers ausgeht. Erreicht wird diese mikrobiologische Reinheit durch den gezielten Einsatz biozider Wirkstoffe, wodurch alle pathogenen und produktschädlichen Mikroorganismen inaktiviert werden und die mikrobiologische Belastung auf ein akzeptables, nicht qualitätsbeeinträchtigendes Niveau reduziert wird.

Obwohl die Forderung nach einer Wirksamkeitsprüfung der Desinfektionsmittel und der Desinfektionsverfahren nahezu in allen geltenden Regelwerken zu finden ist, fehlt es an regulatorisch verbindlichen Vorgaben an die Umsetzung der Wirksamkeitsprüfungen. Gleichzeitig ergibt sich so die Chance, den Umfang und die Durchführung der Validierungsmaßnahmen betriebsbezogen aufzubauen und in einem Validierungsplan festzulegen. Nachfolgend werden wichtige Fragestellungen zur Validierung beschrieben und exemplarisch Umsetzungsmöglichkeiten dargestellt.

6.2 Voraussetzung

Eine erfolgreiche Validierung setzt ein geeignetes, den betrieblichen Anforderungen angepasstes Desinfektionsprogramm voraus, das den Einsatz qualifizierter Desinfektionsmittel, Gerätschaften und Materialien sowie eine Umsetzung durch qualifiziertes Personal vorsieht. Auch weitere Forderungen, z. B. der Wechsel der Desinfektionsmitteltypen und die Einplanung eines sporiziden Desinfektionsmittels im Programm, aber auch eine gute Materialverträglichkeit und hohe Anwendungssicherheit sollten abgedeckt sein. Wichtig ist außerdem, dass ein Desinfektionsprogramm nur dann als geeignet bewertet werden kann, wenn klar definierte, erreichbare sowie verifizierbare Ziele vorliegen. Diese Ziele ergeben sich aus der qualifizierten und mikrobiologisch überwachten Produktionsumgebung sowie aus der erlaubten mikrobiologischen Belastung für das Produkt selbst.

6.3 Ablauf der Validierung

Die Desinfektionsvalidierung ist keine alleinstehende Aufgabe, sondern Teil eines umfangreichen Desinfektionsprogramms. Als Überwachungsinstrument geht die Desinfektionsvalidierung zur Erfassung des mikrobiologischen Trends ins Hygienemonitoring über. Der gesamte Prozess von der Erstellung eines Desinfektionsprogrammes bis hin zur Prüfung der Umsetzung ist in einem Ablaufdiagramm (Abb. 1) beispielhaft dargestellt.

6.4 Qualifizierung der Desinfektionsmittel

Mittelpunkt der Desinfektionsvalidierung ist die Wirksamkeitsprüfung der Desinfektionsmittel. Es ist sinnvoll, die Bewertung der Desinfektionsmittel in mehrere Schritte zu unterteilen, um alle zu prüfenden Parameter systematisch zu erfassen. Wenn wie nachfolgend beschrieben Standardprüfmethoden herangezogen und modifiziert werden, ist zu empfehlen, nur jeweils einen Prüfparameter zu ergänzen oder zu ändern, um die Nachvollziehbarkeit der Modifizierung zu gewährleisten.

ten. Dies erhöht zwar möglicherweise den Prüfaufwand, erleichtert aber eine Bewertung, insbesondere wenn mit Schwierigkeiten in der Umsetzung der Laborprüfungen zu rechnen ist. Abbildung 2 zeigt beispielhaft einen Ablauf zur Bewertung von Desinfektionsmitteln in einem Fließdiagramm. Analog zu diesem Ablaufschema wird nachfolgend die Ausführung in mehreren Schritten beschrieben.

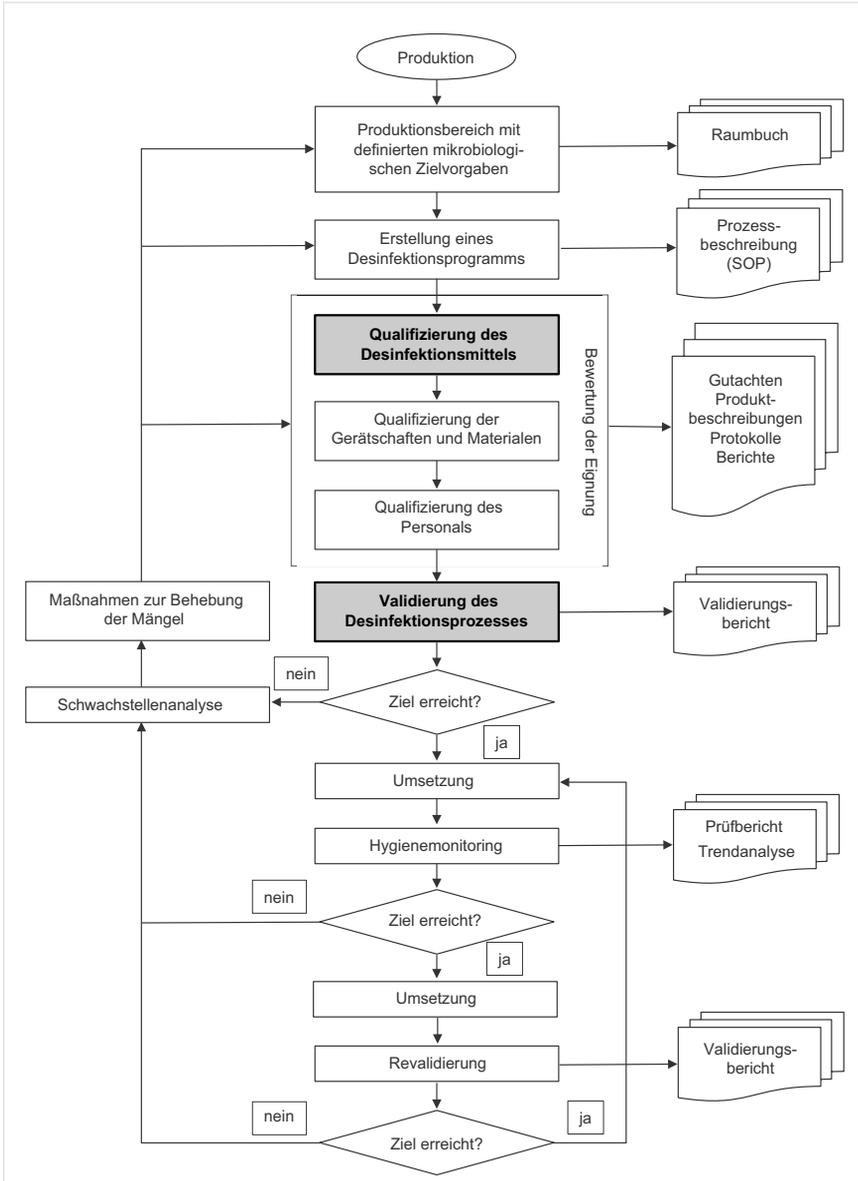


Abb. 1. Beispielhafter Ablauf der Erstellung eines Desinfektionsprogramms. Die hervorgehobenen Schritte sind Teil der Desinfektionsvalidierung.