

6. Jahrgang
August 2006
S. 34-35

2

STERIL TECHNIK

FORSCHUNG • ENTWICKLUNG • PRODUKTION

Sonderdruck

Bild: Laurent Ortal, Sanofi-Aventis



Shield Medicare

KAREN ROSSINGTON

Validierung von Desinfektionsmitteln

Validierungsprozess für den Reinraum

GIT VERLAG

A Wiley Company
www.gitverlag.com

Validierung von Desinfektionsmitteln

Validierungsprozess für den Reinraum



Abb. 1: Die Endspezifikation des Desinfektionsmittels spielt eine bedeutende Rolle und muss den Anforderungen der jeweiligen Umgebung gerecht werden.

Um schnelle Validierungsergebnisse zu erhalten und eine zeitnahe Implementierung eines neuen Reinigungsmittels zu ermöglichen, sowie kurze Responsezeiten bei Audits zu gewährleisten, müssen von Anfang an alle Aspekte des neuen Desinfektions-Reinigungsmittels berücksichtigt werden.

Folgende Gründe können die Validierung eines neuen Desinfektionsmittels veranlassen:

- Neue Normen oder Änderung bestehender Normen
- Wiederholt auftretende Problemstellen
- Gesundheitsfragen und Unfallverhütung
- Korrosionsprobleme

Unabhängig vom Grund für die Veranlassung einer Validierung sollten die fünf nachfolgend aufgeführten Punkte bei der Validierung eines Reinraum-Desinfektionsmittels berücksichtigt werden.

Welche mikrobiologischen Tests sind erforderlich?

Die wohl schwierigste Herausforderung im Reinraum ist die Kontrolle von Bakteriosporen, da diese gegenüber den meisten Desinfektionsmitteln resistent sind. Ein gegen Sporen wirksames Sporizid kann unter Umständen erhebliche Nachteile aufweisen, wie z.B. schädlich gegenüber Menschen oder Ausrüstung sein oder gar beides. Daher ist die Suche nach einem wirksamen aber ungiftigen Sporizid von großer Bedeutung.

Herkömmliche Biozide wie Alkohole, quaternäre Ammonium-Verbindungen, Phenole und amphotere Tenside sind wirksam gegen Bakterien in ihrem vegetativen Stadium, jedoch unwirksam gegen Sporen. Ein Hauptentscheidungspunkt liegt daher in dem benötigten Level an sporizider Aktivität. Für die meisten Reinraumanwender reicht eine Log 3 Reduktion normalerweise aus. Prüfen Sie die verfügbaren Da-

tenblätter des Herstellers für das ausgewählte Reinigungsmittel, vor allem die sporizide Aktivität, da diese Hinweise auf weitere eventuell notwendigen Tests geben.

Für die meisten Desinfektionsmittel liegen Wirksamkeitsdaten gegenüber BS EN 1276:1997 (bakterizid) und BS EN 1650:1998 (fungizid) vor. Bei diesen Standardtests handelt es sich um Suspensionstests, Oberflächentests sollten jedoch nicht unberücksichtigt bleiben. Eine Testmethode kann unter BS EN 13697:2001 gefunden werden, hierbei liegen die Akzeptanzkriterien bei einer Log 4 Reduktion gegenüber Bakterien und einer Log 3 Reduktion gegen Fungi. Derzeit kann unter schmutzigen Bedingungen mit dem modifizierten BS EN 1276 Test und einer Sporensuspension gute sporizide Wirksamkeit aufgezeigt werden.

Verzeichneter Erfolg mit schwierigen umgebungsbedingten Isolaten und die Erfahrung bedeutender Referenzstellen, die erfolgreiche Anwendungen in Realsituationen durchführen konnten, sind sehr kostbar und ein wichtiger Entscheidungsfaktor. Weitere hilfreiche Daten können aus Inbetriebnahmen und Qualitätskontrollen neuer Reinnräume resultieren, da diese Situationen eine besondere Herausforderung für ein Desinfektionsmittel darstellen [1]. Diese verschiedenen Daten vom Hersteller bieten Ihnen Wirksamkeitsnachweise und helfen bei der Wahl der Desinfektionsmittel für die Validierung.

Als nächster Schritt erfolgt die Bestimmung Ihrer eigenen sporizider Testanforderungen. Das Testen von Sporiziden in Laboren ist aus vielfältigen Gründen schwierig und kann den Validierungsprozess erheblich verlangsamen. Einer dieser Gründe ist, dass Isolate schwierig zu sporulieren sind und die Neutralisation des verwendeten Desinfektionsmittels nicht immer einfach auszuführen ist. Unser Unternehmen hat eine Methode ausgeklügelt die auf Membranfil-

Die Validierung von Desinfektionsmitteln für die

Verwendung in kontrollierten Einrichtungen kann sowohl

lang als auch kostenintensiv sein. Dieser Artikel

untersucht den Umfang des Validierungsprozesses von

Desinfektionsmitteln und wie ein reibungsloses und

erfolgreiches Ergebnis erzielt werden kann.

trierung basiert und für alle Desinfektionsmittel geeignet ist. Das Ziel bestand in der Entwicklung eines zuverlässigen Tests, der an einem unabhängigen Labor wiederholt werden kann und kostengünstig durchzuführen ist. Der validierte Membrantest ermöglicht die Simulation von Realbedingungen, wie z.B. das Sprühen auf eine Oberfläche. Um dies zu erzielen konzentrierten wir uns auf die folgenden Bereiche:

- Genaue Quantifizierung der Anzahl an Organismen, um aussagekräftige Log Reduktionen zu erreichen
- Einheitliche Präsentation der Sporen
- Einheitliche Aussetzung der Sporen gegenüber dem Desinfektionsmittel
- Waschphase, um vollständige Neutralisation des Reinigungsmittels zu gewährleisten

Für die Tests zur Untersuchung der zwei verschiedenen Verdünnungen unseres Produktes und eines Peroxid/Peressigsäure Gemisches wählten wir zwei unabhängige Labore [2]. Die Tests wurden mit einer 100-%igen Konzentration unter sauberen Bedingungen durchgeführt und mit einer 90-%igen Fertigungskonzentration unter schmutzigen Bedingungen. Dies ist wichtig anzumerken, da eine Fertiglösung immer mit Störsubstanz und Inokulum vermischt sein wird. Die Ergebnisse waren sehr konsistent. Mehrere große Pharmaunternehmen validierten diese Testmethode mit viel versprechenden Ergebnissen.

Was sind die Anforderungen an das Reinigungsmittel und sein Verwendungszweck?

Während die mikrobiologische Arbeit in Gange ist, ist es wichtig den Bereich der Validierung auszuweiten, um jegliche Probleme in letzter Minute zu vermeiden. Die Endspezifikation des Desinfektionsmittels muss sorgfältig berücksichtigt werden, um sicher zu stellen, dass es einfach



Abb. 2: Ein geschlossenes Sprühflaschensystem verhindert das Eindringen von Luft und die Möglichkeit einer Kontamination der Flüssigkeit.

in den Reinraum eingebracht werden kann, und dass es den Standardanforderungen für Sterilität oder Verdünnung mit Wasser für Injektionen (WFI) entspricht. Die derzeitigen GMP-Normen geben vor, dass Desinfektionsmittel die in Grad A und B Reinräumen eingesetzt werden, steril sein sollten [3].

Ein Desinfektionsmittel sollte in verschiedenen Formaten erhältlich sein und Anwendungsmöglichkeiten in verschiedenen Umgebungen gerecht werden. Für große Umgebungen kann die Verwendung von Konzentraten mit einem Moppsystem oder Vernebelungssystem sinnvoll sein. Kritische Bereiche bedürfen gebrauchsfertige Sprays oder vorgetränkte Tücher.

In allen Fällen müssen dem Produkt die notwendigen Chargendokumente, sowie Zertifikate über Sterilität, Bestrahlung und wenn vorhanden, Konformität beiliegen. Es ist ebenso notwendig die Standardarbeitsweise zu analysieren, um die möglichen Auswirkungen die ein Biozid haben könnte zu bestimmen.

Zu berücksichtigende Faktoren beinhalten die Verwendungshäufigkeit und die mögliche Rotation des fraglichen Reinigungsmittels. Beachtet werden sollte auch die notwendige Kontaktzeit, da diese für betriebliche Überlegungen eine erhebliche Rolle spielen kann, das Vernebeln von Formaldehyd hat z.B. eine 24stündige Umschlagszeit. Nach der Verwendung einiger Reinigungsmittel besteht die Notwendigkeit einer Spülphase, dies könnte bei Nichtbeachtung Konsequenzen haben. Anwenderfehler bei der Handhabung großer Mengen an Konzentraten und die Sicherstellung der richtigen Verdünnung muss ebenfalls berücksichtigt und in den Planungsprozess einfließen.

Die meisten Prozeduren geben vor, dass vor der Verwendung von Bioziden Verschüttungen physisch entfernt werden, daher können Anleitungen zum Umgang mit einer Verschüttung

ebenfalls ein tragender Faktor bei der Entscheidung für ein Reinigungsmittel sein. Zudem sollten Sie sich fragen welche Wirkungsweise für Ihre Anforderungen ausreichend ist, da Desinfektionsmittel unter schmutzigen Bedingungen getestet werden und deren starke Wirkung gegebenenfalls nicht notwendig ist.

Auch die Reinigungsmethode selbst kann einem Effekt auf die Wirksamkeit des Desinfektionsmittels haben. Eine in einem großen englischen Lernkrankenhaus durchgeführte Fallstudie zeigte, dass die Verwendung eines Drei-Eimer-Systems im Vergleich zu einem Ein-Eimer-System die Kontamination des Desinfektionsmittels erheblich reduziert [4].

Als letzter Punkt dieses Validierungsschrittes sollte berücksichtigt werden wie lange das Desinfektionsmittel verwendet werden kann, bevor es entsorgt werden muss. Dies hat weit reichende Auswirkungen auf eine mögliche Verschwendung des Desinfektionsmittels und Auditoren fragen oft nach der Haltbarkeitsdauer nach Anbruch eines Produktes. Die zwei Hauptsysteme flüssiger Anwendung in einer Reinraumumgebung sind Sprühdosen und Sprühflaschen. Sprühflaschensysteme weisen definitiv Vorteile auf. Flüssigkeit kann entweder als Strahl oder Sprühnebel abgegeben werden, um die Oberfläche gründlich zu benetzen und wirksam zu desinfizieren. Sie sind umweltfreundlich da sie keine Treibmittel enthalten und nicht speziell entsorgt werden müssen. Die gesamte Flüssigkeit kann aus dem System abgegeben werden, so entsteht kein Verlust was es zu einem kostengünstigen System macht. Dennoch könnte kontaminierte Luft in die Flasche zurück gesaugt werden und die Sterilität der Flüssigkeit gefährden. Ein geschlossenes System verhindert dies und somit die Möglichkeit einer Kontamination der Flüssigkeit [5].

Was sind die Implikationen für die Arbeitssicherheit?

Neben der Wirksamkeit und Nützlichkeit von Reinigungsmitteln ist es notwendig die Sicherheits- und Gesundheitsrisiken als Teil des Validierungsprozesses zu bewerten. Einige ausgezeichnete Desinfektionsmittel, insbesondere Sporizide, sind schädlich und in Reinräumen schwierig einzusetzen. Das Aussetzungslimit, extra notwendige Kleidung oder Ausstattung und die Kosten für jedes einzelne Reinigungsmittel müssen berücksichtigt werden. Der Input des Personals die die Desinfektionsmittel benutzen werden kann für die Schlussauswahl von schätzbaren Wert sein.

Auch sollten praktische Überlegungen hinsichtlich der Lagerung und zunehmend der Abfallentsorgung von Chemikalien oder des Verpackungsmaterials angestellt werden, da dies in hohe Kosten resultieren kann.

Was sind die Auswirkungen auf die Reinraumumgebung?

Viele Desinfektionsmittel, insbesondere Sporizide sind oxidierende Reinigungsmittel, deren

Auswirkung bei der Verwendung in Reinräumen mit teurer Ausstattung berücksichtigt werden muss. Ein Auswertung der verfügbaren Korrosionsdaten für Materialien die in Reinräumen, Isolatoren und LAFs vorkommen, sollte grundlegender Bestandteil jedes Validierungsprogrammes sein [6].

Die meisten Reinigungsmittel hinterlassen Rückstände, deren Relevanz vom Bereich und Arbeitsprozedur abhängt. Bei Produktkontaktflächenbereichen muss wahrscheinlich gespült und getestet werden, in anderen Bereichen kann dies von untergeordneter Wichtigkeit sein.

Welchen Support können Sie vom Hersteller erwarten?

Die endgültige Entscheidung für ein Desinfektionsmittel kann vom Grad der Unterstützung, die durch den Desinfektionsmittelhersteller angeboten wird, abhängen. Auditoren werden Ihre Validierungsergebnisse wahrscheinlich herausfordern und vieles wird von der Qualität des Herstellers in der schnellen Anpassungsfähigkeit an ständig neue Richtlinien abhängen. Prüfen Sie, ob der Hersteller allen notwendigen technischen Support bieten kann und ausreichend Produktionskapazität besitzt, um Ihren Anforderungen heute und zukünftig gerecht zu werden. Der Hersteller sollte Ihnen ermöglichen seine Fertigungseinrichtung nach Ihren Standards zu auditieren.

Literatur

1. Technischer Bericht Nr.: TR0012R. „Evaluation of the efficacy of Klercide-CR Biocide B when recommissioning an aseptic facility.“ Basierend auf einer Posterpräsentation in der Produktionsabteilung des Allgemeinen Colchester Krankenhauses. NHS QC Symposium Oktober 2000.
2. Shield Medicare. Unveröffentlichte Daten, gewonnen durch Voelker Scientific & Evans Vanodine.
3. Eudralex Band 4 „Good manufacturing practice“. Band 1: manufacture of sterile medicinal products.
4. Smith, J. „The effect of different cleaning methods on environmental monitoring.“ Posterpräsentation, National QA Symposium (1999)
5. Technischer Bericht Nr.: TR9903R. „An investigation into the in-use shelf life of Premier Klercide 70/30 Sterile Alcohol Sprays.“ Shield Medicare Aug. (2000)
6. Technischer Bericht Nr.: TR0011R. „An investigation into the effect of Klercide products on commonly encountered materials.“ Arbeit ausgeführt durch Arnold J.C., University of Wales, Jan (2001)

KONTAKT

Gina Brohl
Shield Medicare Ltd., Farnham, United Kingdom
Tel.: +49 (0) 69/29 99 29 50
www.shieldmedicare.com
gbrohl@shieldmedicare.com

Garantierte Sterilität - was für eine brillante Idee!



Riskieren Sie keine Kontamination durch andere Reinraum-Desinfektionsmittel in Sprühflaschen

Herkömmliche Sprühflaschen ziehen bei der Verwendung Luft in die Flasche zurück, die den Inhalt kontaminieren kann. Daten einer lizenzierten Apotheke zeigten, dass ein steriler Alkohol in der Sprühflasche in lediglich 8 Stunden nach dem Öffnen mit Pilzsporen kontaminiert war.

Alle Shield Medicare Sprühflaschen, von 0,5 bis 5,0 l mit Alkoholen, Bioziden und neutralem Reinigungsmittel, verfügen über das einzigartige SteriShield Delivery System das eine validierte Sterilität nach Anbruch von 3 Monaten garantiert.

Das System wurde zur Validierung nach strengsten Verfahren von einem unabhängigen Testlabor in einem Grad D Reinraum mit Positiv- und Negativ-Kontrollen getestet.

Ihr nächster brillanter Schritt ist nun uns anzurufen oder zu mailen, um weitere Informationen zu erhalten oder Ihren direkten Ansprechpartner vor Ort zu erfahren.



Shield Medicare

Für nähere Informationen: Gina Brohl Email: gbrohl@shieldmedicare.com
Tel: 069/29 99 29 50 Fax: 069/90 02 56 80 www.shieldmedicare.com

Desinfektionsmittel sicher verwenden. Vor Gebrauch stets Kennzeichnung und Produktinformation lesen.