

Validierung der Desinfektion in der aseptischen Produktion

03. April 2017
Pratteln



Keep calm and validate –
ein kurzer Exkurs zur Validierung von Desinfektionsmitteln

Dr. Frank Krieger

Fachabteilungsleiter Desinfektionsmittelprüfung

A low-angle photograph of a modern, multi-story office building with a dark facade and large windows. The building is set against a clear blue sky. The company name 'LS|AG' is prominently displayed in large, white, sans-serif letters on the upper part of the building's facade, appearing on two adjacent sides. The perspective is from a low angle, looking up at the building, which creates a sense of height and scale.

LS|AG

LS|AG

- Mikrobiologisches Auftragslabor
- Fokus auf Labordienstleistungen für die **Pharma-**,
Medizinprodukte-, Kosmetik- und Lebensmittelindustrie
- ca. 450 Mitarbeiter an einem Standort
- > 250.000 Proben pro Jahr / 1.000.000 Prüfungen
- Prüfungen an sterilen und nicht-sterilen Proben
- Prüfungen gemäß regulatorischen Anforderungen (EP, USP, ISO Normen)

Fragestellungen

- 1) THEORIE: warum validieren?
- 2) PRAXIS: wie validieren?
- 3) ... und zuletzt: THEORIE meets PRAXIS ...

Forderung der Behörden

Hersteller von Arzneimitteln sind verpflichtet, eigenverantwortlich **geeignete Reinigungsverfahren** im Betrieb zu **etablieren** und deren **Eignung nachzuweisen**

PIC/S PI 007-6 – Recommendation on the Validation of Aseptic Processes:

“The effectiveness of disinfectants and the minimum contact time on different surfaces should be validated” (GMP guideline)

FDA Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, Current Good Manufacturing Practice:

“The suitability, efficacy, and limitations of disinfecting agents and procedures should be assessed. The effectiveness of these disinfectants and procedures should be measured by their ability to ensure that potential contaminants are adequately removed from surfaces.”

Eingesetzte Desinfektionsmittel müssen gegen **betriebsspezifische Flora** auf **firmenspezifischen Oberflächen** wirksam sein

Vorgehen bei der Validierung von Desinfektionsmitteln



- Auflistung aller verwendeten Desinfektionsmittel (inkl. Einwirkzeiten, Konzentrationen, **Standzeiten** usw.)
- Auswahl der zu desinfizierenden Flächen
- Identifizierung der zu prüfenden Mikroorganismen

Festlegung des zu prüfenden Keimspektrums

Voraussetzung für eine betriebsspezifische Validierung der verwendeten Desinfektionsmittel sind Daten zur **Identität der Hauskeime** aus dem Hygienemonitoring



Quelle: Czichos

Vorgehen bei der Validierung von Desinfektionsmitteln

- Auflistung aller verwendeten Desinfektionsmittel (inkl. Einwirkzeiten, Konzentrationen, Standzeiten usw.) 😊
- Auswahl der zu desinfizierenden Flächen 😊
- Identifizierung der zu prüfenden Mikroorganismen 😊
- Festlegung des Prüfverfahrens inkl. Akzeptanzkriterien

Festlegung des Prüfverfahrens

DGHM- / VAH-Richtlinie, Europäische Normen, USP

Optional: Quantitative Suspensionsversuche

- Wirksamkeitsprüfung im **Reagenzglas**
- Optimale Vermischung von Desinfektionsmittel und Testkeim
- Nur als orientierende Prüfung

Obligat: Praxisnahe Tests auf **Oberflächen**

- Berechnung der Keimzahlreduktion in Bezug auf parallel durchgeführte Wasserkontrolle

Anforderungen an die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln

DGHM-/VAH-Richtlinie (Praxisnahe Flächendesinfektion)

- Vegetative Bakterien: ≥ 5 log
- Hefen/Schimmelpilze: ≥ 4 log
- Keine Aussage zu bakteriellen Sporen und „Hauskeimen“

EN 13704 (Quantitativer Suspensionsversuch)

- Bakterielle Sporen: ≥ 3 log
- Keine Aussage zu „Hauskeimen“

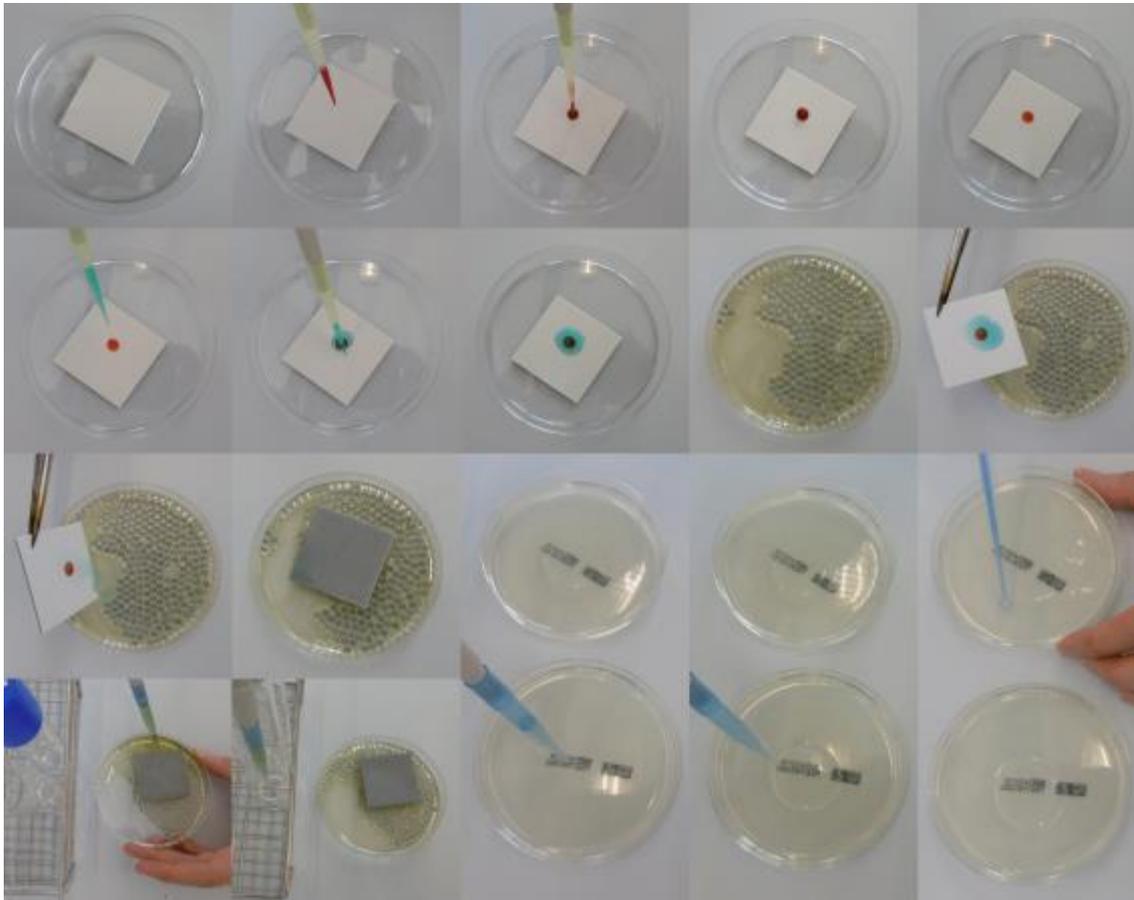
EN 13697 (Praxisnahe Flächendesinfektion)

- Vegetative Bakterien: ≥ 4 log
- Hefen/Schimmelpilze: ≥ 3 log
- Keine Aussage zu bakteriellen Sporen und „Hauskeimen“

USP <1072> (Anforderungen für Pharmaindustrie)

- Vegetative Bakterien: ≥ 3 log
- Bakterielle Sporen: ≥ 2 log
- Keine Aussage zu Hefen und Schimmelpilzen

Versuchsaufbau



Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln in Abhängigkeit der eingesetzten Keimzahl

Praxisnaher Oberflächenversuch nach DGHM – Keimreduktion in log₁₀-Stufen

| Standard-Testorganismen und Betriebsisolate | Produkt: Peressigsäure | | Produkt: Isopropanol | | | Produkt: Wasserstoffperoxid | | |
|--|---------------------------|-----------------|-------------------------|-------|-----------------|--------------------------------|-------|-----------------|
| | Edel- stahl | Kunst- stoff | Edel- stahl | Glas | Kunst- stoff | Edel- stahl | Glas | Kunst- stoff |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 3,7 | > 6,0 | > 6,0 | > 6,0 | > 6,0 | < 3,0 | < 3,0 | < 2,9 |
| <i>Escherichia coli</i> | > 5,6 | > 5,9 | > 5,4 | > 5,5 | > 5,5 | > 5,6 | > 5,4 | > 5,8 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2,9 | < 2,9 | > 5,9 | > 6,0 | > 5,9 | < 2,9 | 2,6 | 4,6 |
| <i>Micrococcus luteus</i> | > 5,9 | 3,2 | > 5,6 | > 5,9 | 3,7 | < 3,0 | < 2,7 | < 2,7 |
| <i>Corynebacterium</i> sp. | > 6,1 | 3,6 | 2,8 | < 2,3 | > 5,9 | < 2,8 | < 2,9 | < 2,7 |
| <i>Bacillus pumilus</i> (Sporen) | 3,9 | 2,3 | < 1,9 | < 1,9 | < 1,8 | > 4,6 | > 4,6 | < 1,7 |



Wirkungslücken gegenüber „Hauskeimen“
auf firmenspezifischen Oberflächen

Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln in Abhängigkeit der eingesetzten Keimzahl

Praxisnaher Oberflächenversuch nach USP – Keimreduktion in log₁₀-Stufen

| Standard-Testorganismen und Betriebsisolate | Produkt: Peressigsäure | | Produkt: Isopropanol | | | Produkt: Wasserstoffperoxid | | |
|--|---------------------------|-----------------|-------------------------|-------|-----------------|--------------------------------|-------|-----------------|
| | Edel- stahl | Kunst- stoff | Edel- stahl | Glas | Kunst- stoff | Edel- stahl | Glas | Kunst- stoff |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | > 3,8 | * | * | * | * | > 3,6 | > 3,8 | > 3,9 |
| <i>Escherichia coli</i> | * | * | * | * | * | * | * | * |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | > 3,0 | > 3,9 | * | * | * | > 3,1 | > 3,0 | > 3,6 |
| <i>Micrococcus luteus</i> | * | > 3,7 | * | * | > 3,7 | > 3,6 | > 3,7 | > 3,8 |
| <i>Corynebacterium sp.</i> | * | 3,3 | > 4,4 | > 4,6 | * | > 4,5 | > 4,6 | > 4,0 |
| <i>Bacillus pumilus</i> (Sporen) | * | 2,1 | 0,2 | 0,2 | < 0,1 | * | * | 2,3 |

* Prüfungen wurden nicht durchgeführt, da bereits mit höheren Keimzahlen die geforderte Keimreduktion erreicht wurde.

➤➤➤ Akzeptanzkriterien erreicht

Fazit

Wirksamkeitsnachweise sollten auf tatsächlich gefundenen Keimzahlen aus dem Hygienemonitoring basieren (= USP <1072>)

Unkontrollierter Einsatz von ungeeigneten Präparaten wird vermieden

Reduktion auf wenige, aber effektive Produkte



Routinemäßig eingesetzte Desinfektionsmittel sollten gegen die im Betrieb normalerweise gefundene vegetative Flora wirksam sein



Ein sporizides/fungizides Desinfektionsmittel sollte vorhanden sein



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

Noch Fragen???

Kontakt



Dr. Frank Krieger
Fachabteilungsleiter
Desinfektionsmittelprüfung
frank.krieger@labor-ls.de
+49 (0)97 08/91 00-194
www.labor-ls.de



Anastasija Schlicht
Leiterin Geschäftsfeld Services
Desinfektionsmittelprüfung
anastasija.schlicht@labor-ls.de
+49 (0)97 08/91 00-190
www.labor-ls.de