

Labor | **LS**

24. Swiss Cleanroom Community Event

Aspekte der CCS und die Wirksamkeitsprüfung von Enthemmern

Beatrix Gehlert

Fachkoordinatorin Mikrobiologie/Zentraler Service

Labor LS SE & Co.KG



- Teil 1: Aspekte der Contamination Control Strategy
- Teil 2: Wirksamkeitsprüfung von Enthemmern

Aspekte der Contamination Control Strategy



2.3 A Contamination Control Strategy (CCS) should be implemented across the facility in order to define all critical control points and assess the effectiveness of all the controls (design, procedural, technical and organisational) and monitoring measures employed to manage risks to medicinal product quality and safety. The combined strategy of the CCS should establish robust assurance of contamination prevention. The CCS should be actively reviewed and, where appropriate, updated and should drive continual improvement of the manufacturing and control methods. Its effectiveness should form part of the periodic management review. Where existing control systems are in place and are appropriately managed, these may not require replacement but should be referenced in the CCS and the associated interactions between systems should be understood.

Mit der Version vom 22.08.2022 fordert der Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens eine umfassende und übergeordnete Strategie zur Kontaminationskontrolle (= Contamination Control Strategy, CCS, Kontaminations-Begrenzungs-Strategie)

- Was bedeutet **Contamination Control Strategy** gemäß Annex 1?
 - **Contamination:** Negative Einflüsse auf die Produktqualität (z.B. durch Mikroorganismen, Fremdpartikel, Rohstoffen, Abfüllung, Verpackung)
 - **Control:** Aktive, geplante Steuer- und Kontrollelemente während des Prozesses (z.B. In-Prozess-Kontrollen, Monitoring, Ausrüstung)
 - **Strategy:** Planung/ganzheitliches Konzept/übergeordnete Strategie

Anforderungen Annex 1

- Welche Kontaminationen sollen verhindert werden?
 - Kreuzkontaminationen
 - Verunreinigungen (Bakterien, Viren, Pyrogene/Endotoxine, usw.)
 - Fremdpartikel

Betrachtung des gesamten Prozesses:

Von den Rohstoffen über Fertigprodukten zu Primärverpackungen, Lagerung, Transport, sowie Einflüsse von Herstellung, Probennahme, Abfüllung

Anforderungen Annex 1

- Ziel: Kontaminationsprävention (Mikrobiologie/Partikel), durch das Verstehen von möglichen Wechselwirkungen zwischen Systemen → KVP von Herstellungs- und Kontrollmethoden, Schwächen und Lücken aufzeigen
- Wie: CCS aktiv überprüfen und ggf. aktualisieren
- Risikomanagement bereits Bestandteil von GMP-Prozessen
- Bereits bestehende Kontrollsysteme müssen nicht ersetzt werden
- Aber: Es ist keine Auflistung existierender Dokumente

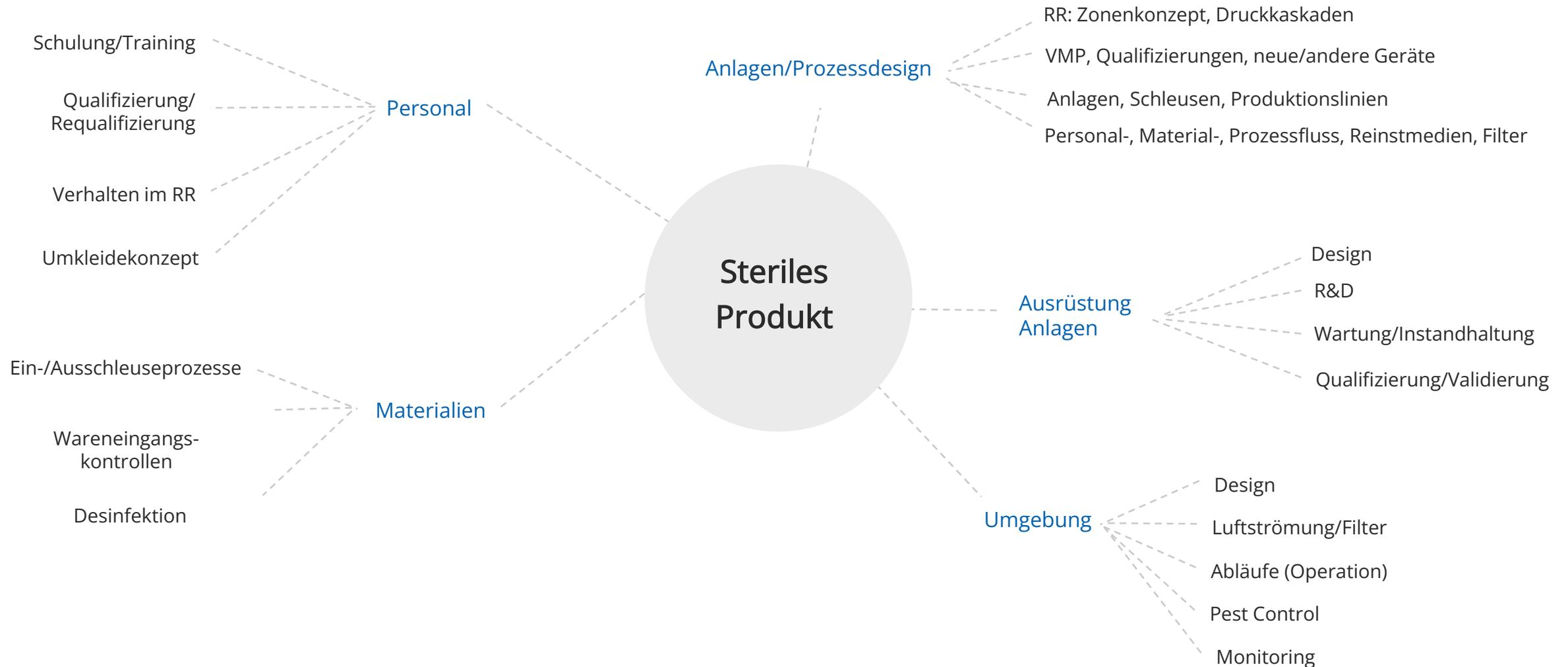


- Erstellung einer CCS
 - Ganzheitlicher („holistischer“) Ansatz zur Erstellung und kontinuierliche Evaluierung durch ein multidisziplinäres Team aus der Produktion, Technik und QS
 - Übergeordnetes GMP-Dokument, beinhaltet Risikoanalysen, Qualifizierungs- und Validierungspläne/-berichte, Wartungspläne, Monitoringspläne und Ergebnisse/Trendings, SOP, Spezifikationen, Herstellprotokolle usw.

1. Identifizierung möglicher Risiken: Beschreibung von umfassenden Prozessabläufen (Material- und Personalflüssen)
→ Hilfestellung: Zutreffende Inhalte gem. Annex 1, Kapitel 2.5 definieren
2. Identifizierung der Kontrollmaßnahmen: Welche angemessenen Maßnahmen müssen bei welchen Risiken eingesetzt werden?
3. Beurteilung der Kontrollmaßnahmen: Reichen meine Maßnahmen um das Risiko auf ein akzeptables Maß zu reduzieren oder gar vollständig zu eliminieren aus (Stichwort: Effektivität)?
4. Bewertung der Risiken, z.B. durch FMEA
5. Festlegung von Prioritäten und Maßnahmen

6. Implementierung des CCS-Dokuments
7. Regelmäßige Überprüfung und Aktualisierung → Effektivität prüfen:
 - Sind die Maßnahmen zur Verhinderung von Kontaminationen wirksam?
 - Sind die festgelegten Grenzwerte akzeptabel?

Erstellung einer CCS



Zusammenfassung

- CCS ist keine neue Anforderung
- Herausforderung: Aus Vorhandenem eine Gesamtstrategie mit holistischem Ansatz erstellen
- Up-to-date bleiben

Wirksamkeitsprüfung von Enthemmern



- Warum sollte die Wirksamkeit der Enthemmer überhaupt überprüft werden?
 - Wirksamkeit abhängig von der Kombination der Wirkstoffe in den eingesetzten Desinfektionsmitteln
 - Je nachdem welche antimikrobiellen Wirkstoffe zum Einsatz kommen, sind die in den Monitoringmedien benötigten Enthemmer auszuwählen
 - Individuelle Gegebenheiten (Arbeitskonzentration, Oberflächen, Keimflora) nehmen Einfluss und sollten berücksichtigt werden
 - Die Eignung der verwendeten Monitoringmedien zur Enthemmung der eingesetzten Desinfektionsmittel sollte nachgewiesen werden

Wirksamkeitsprüfung von Enthemmern – Methode 1

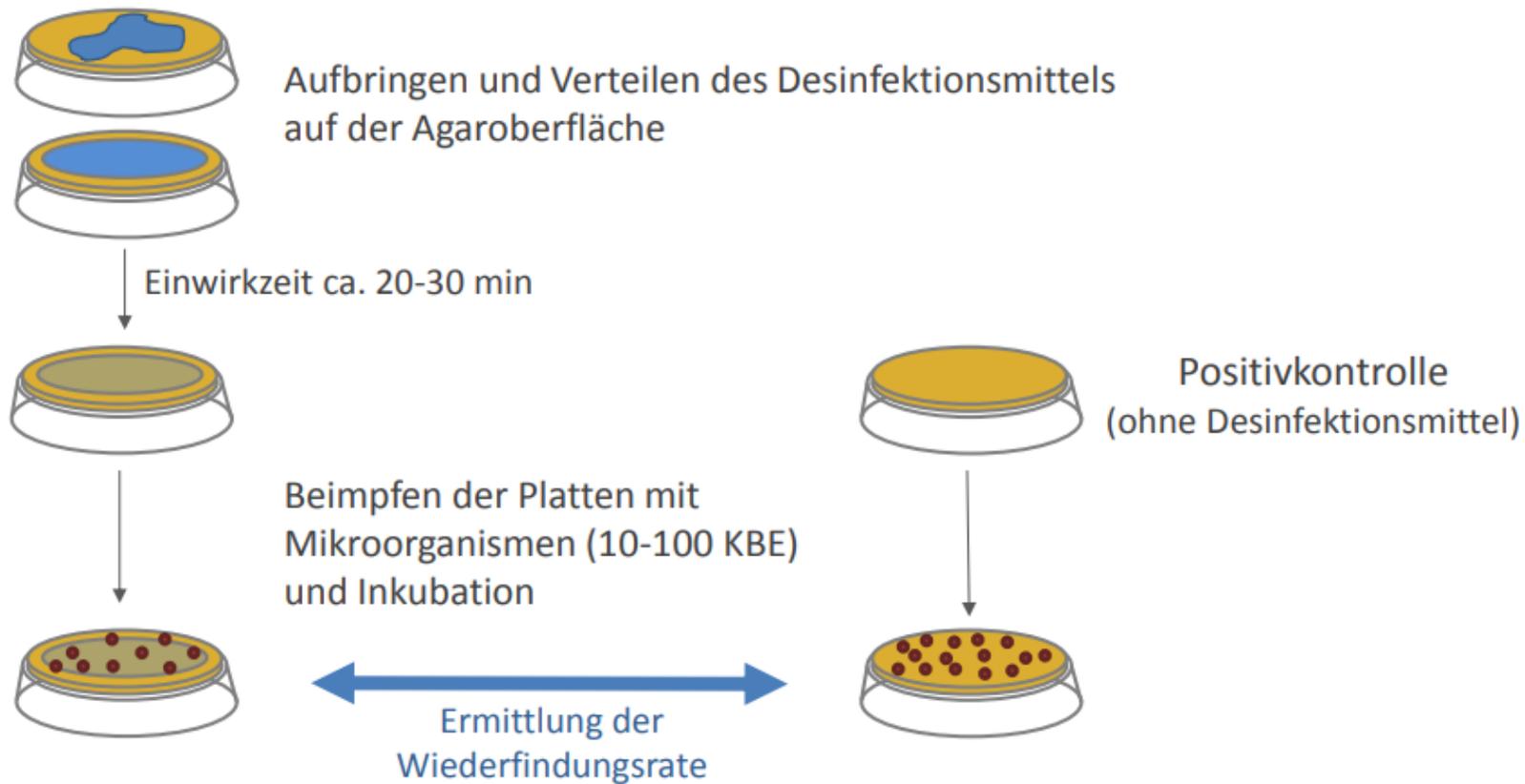
Methode 1: Direct Plating Test

Das Desinfektionsmittel wird direkt auf das zu prüfende Nährmedium aufgebracht.

- „worst-case“-Prüfung
- vergleichbarer durch gleichmäßiges direktes Aufbringen des Desinfektionsmittels auf die gesamte Agaroberfläche
- keine Abbildung der realen (geringeren) Belastung der Platten mit Desinfektionsmittelrückständen

Wirksamkeitsprüfung von Enthemmern – Methode 1

Methode 1: Direct Plating Test



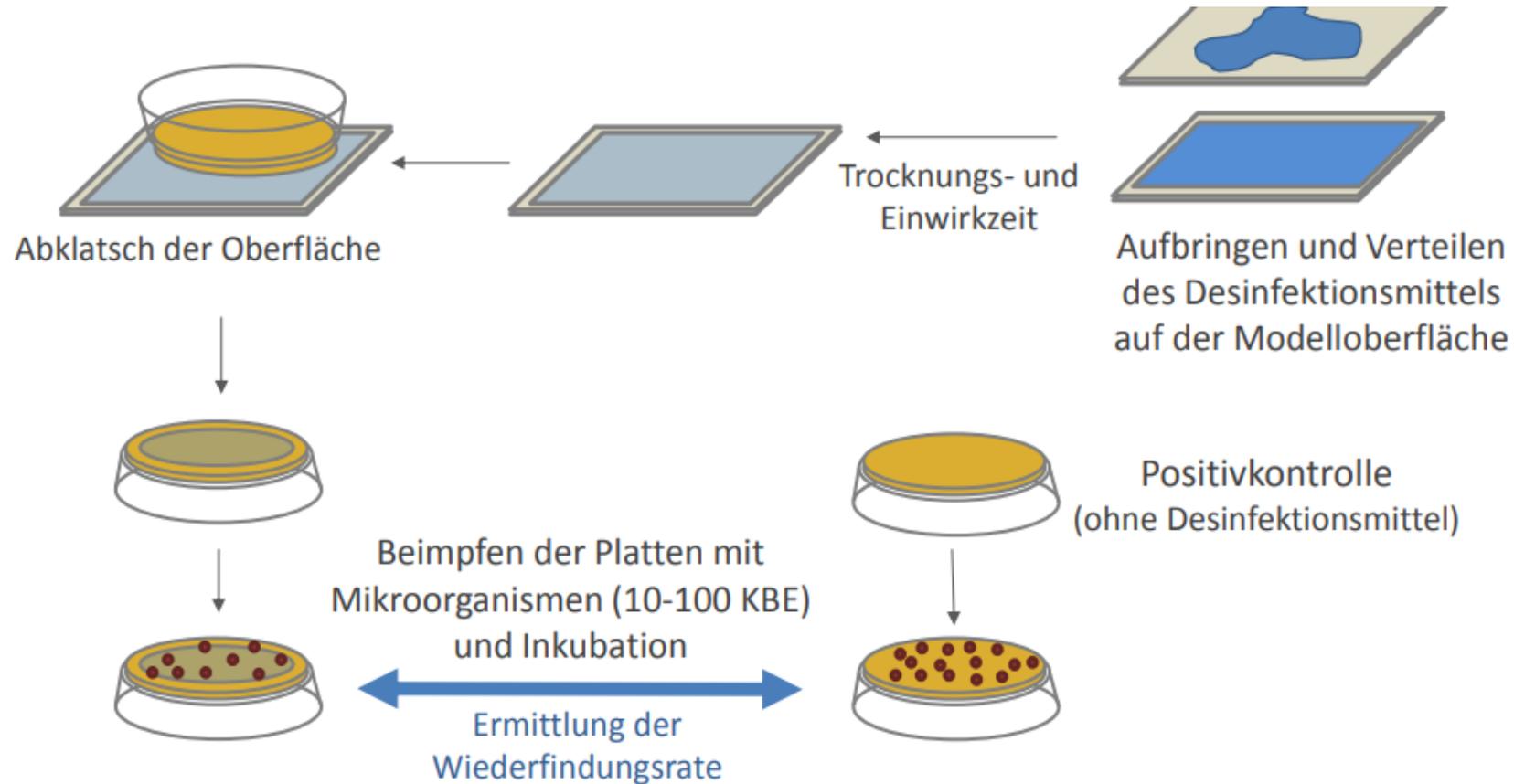
Methode 2: Praktischer (realitätsnaher) Testansatz

Das Desinfektionsmittel wird direkt auf eine Oberfläche aufgebracht und diese anschließend mittels Abklatschplatte beprobt.

- realitätsnah – Simulation des Desinfektions- und Abklatschvorgangs
- nur ein Teil des Desinfektionsmittels wird beim Abklatsch auf die Agaroberfläche übertragen
- ungleichmäßigere Verteilung als beim direkten Aufbringen

Wirksamkeitsprüfung von Enthemmern – Methode 2

Methode 2: Praktischer (realistischer) Testansatz



Desinfektionsmittel

- Berücksichtigung der Wirkstoffklassen
- Bewertung des Einsatzzweckes
- risikobasierte Auswahl
- Worst-Case-Ansatz
- Ersatz-/Alternativprodukte

Nährmedien

- im Hygienemonitoring verwendete Nährmedien, die potentiell mit DM in Kontakt kommen
- unterschiedliche Enthemmer-Zusammensetzungen
- Ersatz-/Alternativprodukte

Einfluss-Parameter

Testoberflächen

Edelstahl

Firmenspezifische Oberflächen

- risikobasierte Auswahl
- kritische Bereiche
- glatte Oberflächen
- raue Oberflächen

Testorganismen

- möglichst breites Spektrum
- ATCC-Referenzstämme **UND**
- betriebsspezifische Hauskeimisolate
 - grampositive Bakterien
 - gramnegative Bakterien
 - Sporenbildner
 - Hefen/Schimmelpilze
 - ggf. Anaerobier

Menge an Desinfektionsmittel

- Ca. 20-100 µl pro 25 cm² ≈ 8-40 ml/m²
- Direct Plating: gesamte Menge an Desinfektionsmittel
- Praktischer Testansatz: ein Teil der Desinfektionsmittelrückstände

Einfluss-Parameter

Inkubationsbedingungen

- in Anlehnung an Pharmakopöen
 - 30-35 °C
 - Bakterien max. 72 h
 - Hefen/Schimmelpilze max. 5 d
- individuelle Vorgaben aus bestehenden Monitoring
 - z.B. 3 Tage 20-25 °C,
anschließend 2 Tage 30-35 °C

Sie haben Fragen?

Ihre Referentin



Beatrix Gehlert
Fachkoordinatorin
beatrix.gehlert@labor-ls.de
+49 (0)97 08/91 00-510
www.labor-ls.de

Diese Präsentation dient zu Informationszwecken und stellt einen persönlichen Standpunkt des Referenten dar. Der/Die Autor/en haben alle Informationen und Bestandteile nach bestem Wissen zusammengestellt. Dennoch kann die Vollständigkeit, Richtigkeit und Aktualität, sowie die technische Exaktheit der in dieser Präsentation bereitgestellten Informationen nicht garantiert werden. Jegliche Haftung wird ausgeschlossen.

Alle Inhalte dieser Präsentation sind streng vertraulich. Die Weitergabe an Dritte, die Kopie oder Vervielfältigung ist nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Labor LS SE & Co. KG gestattet. Die Urheber- und Nutzungsrechte für alle Inhalte, Konzepte, Bilder und Visualisierungen liegen bei der Labor LS SE & Co. KG und dürfen nur mit ausdrücklicher Zustimmung genutzt werden.



Labor LS • Mangelsfeld 4, 5, 6 • 97708 Bad Bocklet
T +49 9708 9100-0 • service@labor-ls.de • www.labor-ls.de

Folgen Sie uns: 