

Desinfektion

Auszug aus dem [GMP-Fachwissen Produktionshygiene und Monitoring in der Arzneimittelherstellung](#)



von Dr. Christian Gausepohl

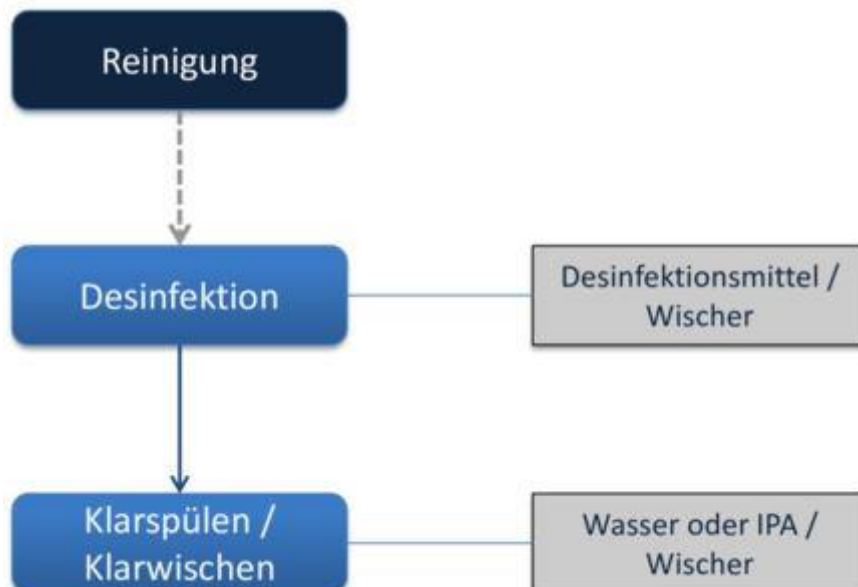


Desinfektion

Aufgabe der Desinfektion ist eine gezielte Keimzahlreduktion auf den Oberflächen. Die Zielkeimzahl wird durch die jeweilige Reinheitsklasse vorgegeben. Eventuell sind auch Sterilisationsverfahren notwendig, um das gewünschte Ziel zu erreichen. Dies ist u.a. abhängig von der durchschnittlichen Ausgangsverkeimung sowie der Reinheitsklasse der Fertigung. Gegebenenfalls ist nach dem Reinigungsschritt keine zusätzliche Desinfektion erforderlich.

Abbildung 1 zeigt den prinzipiellen **Ablauf** der Desinfektion.

Abbildung 1 Ablaufschema für die Desinfektion



Desinfektionsmittel

Desinfektionsmittel sollen selbst keine Quelle für Verunreinigungen darstellen. Es wird daher gefordert, dass kritische Oberflächen nachweislich frei von Desinfektionsmittelrückständen sind. Abbildung 2 enthält eine Auflistung verschiedener **Komponenten**, die in Desinfektionsmitteln verwendet werden.

Abbildung 2 Komponenten von Desinfektionsmitteln (Beispiele)

Komponente	Anwendung	Rückstand
Isopropanol oder Ethanol 70 %	<ul style="list-style-type: none"> • Handschuhe • Anlagenoberflächen 	nein
Phenole	<ul style="list-style-type: none"> • Wände, Decken, Böden • Anlagen 	ja
Quarternäre Ammoniumverbindungen	<ul style="list-style-type: none"> • Wände, Decken, Böden • Anlagen 	ja
Wasserstoffperoxid 3–6 %	<ul style="list-style-type: none"> • Wände, Decken, Böden • Anlagen 	ja
Natriumhypochlorit	<ul style="list-style-type: none"> • Wände, Decken, Böden • Anlagen 	ja
Peressigsäure und Wasserstoffperoxid	<ul style="list-style-type: none"> • Wände, Decken, Böden • Anlagen 	ja
Gutaraldehyde	<ul style="list-style-type: none"> • Wände, Decken, Böden • Anlagen 	ja

Eine wichtige Voraussetzung für die **Reproduzierbarkeit** der Desinfektion ist die vorherige Reinigung der Oberfläche. Dadurch entstehen vergleichbare Ausgangsbedingungen. In der Regel erfolgt daher vor der Desinfektion zunächst ein Reinigungsschritt. Bei ausreichenden Reinigungseigenschaften des Desinfektionsmittels bzw. geringem Verunreinigungsgrad kann jedoch gegebenenfalls auf die Durchführung des vorangestellten Reinigungsschrittes verzichtet werden. Dies gilt in erster Linie für nicht kritische Bereiche mit geringer Verunreinigung. Hier wird durch die regelmäßige Desinfektion das mikrobiologische Risiko reduziert und in Abständen eine Grundreinigung durchgeführt. Die Effektivität eines solchen Systems muss nachgewiesen werden.

In Abbildung 3 ist die Durchführung einer Desinfektion (z. B. täglich) mit periodischer Reinigung (z. B. wöchentlich) dargestellt.

Abbildung 3 Durchführung einer Desinfektion mit periodischer Reinigung

Durchführung einer Desinfektion mit periodischer Reinigung
<ul style="list-style-type: none"> • Desinfektion der Decken • Desinfektion der Wände • Desinfektion der nicht-produktberührenden Anlagenteile • Desinfektion des Bodens • Trocken lassen • Klarspülen oder Klarwischen der Anlage (WFI oder IPA) • Wöchentliche Reinigung und Klarspülen aller Oberflächen

Die **Wirksamkeit** von Desinfektionsmitteln ist von zahlreichen Einflussgrößen abhängig, die anwendungsspezifisch berücksichtigt werden müssen (siehe Abbildung 4). Hierzu gehören die Kennzahlen der Lösung (Temperatur, pH-Wert, effektive Konzentration am Anwendungsort), die Sättigung und Penetration der Zellwände, die Kontaktzeit sowie die Eigenschaften der Oberfläche (Unregelmäßigkeiten, Beschädigungen, Kavitäten). Einige Desinfektionsmittel verfügen über ausgeprägte lösungsvermittelnde Eigenschaften und erleichtern somit die Lösung von Verunreinigungen (z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen), während andere Desinfektionsmittel gar keine Oberflächenaktivität besitzen (z. B. Isopropanol, Wasserstoffperoxid).

Abbildung 4 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln

Einfluss verschiedener Faktoren auf die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln
<ul style="list-style-type: none">• Temperatur der Lösung• effektive Konzentration der Lösung• pH-Wert der Lösung• Sättigung und Penetration der Zellwände• Kontaktzeit• Oberflächeneigenschaften• Verunreinigungen

Die Desinfektionsmittel müssen mit den Oberflächen kompatibel sein, um Beschädigungen auszuschließen (z. B. Korrosion von Metalloberflächen durch Hypochlorite).

Verdünnungs- und Verdunstungseffekte führen zu einem massiven Effektivitätsverlust der Desinfektionsmittel. Daher müssen Flüssigkeitsreste unbedingt vor Aufbringen der Desinfektionsmittel entfernt werden (z. B. durch Flüssigkeitsauger). Ebenso können ungeeignete Lagerbedingungen bzw. hohe Luftwechselraten zu einer verstärkten Verdunstung mit verminderter Aktivität führen.

Auswahl von Desinfektionsmitteln

Die Eignung der verwendeten Desinfektionsmittel zur Anwendung gegen die betriebsspezifische Keimflora muss auf den produktionstypischen Oberflächen nachgewiesen werden. Hierzu werden in der Regel Oberflächenplatten (z. B. Epoxidboden, Fliesen) erzeugt und gezielt mikrobiologisch beimpft. Wichtig für die Auswahl eines Desinfektionsmittels sind neben dem Wirkungsspektrum auch die Anwendungseigenschaften. Dabei sind insbesondere die Aspekte der Arbeitssicherheit zu beachten, wie Allergisierungspotentiale oder Reizwirkung. Auch kann die Geruchsbelastung zu Akzeptanzproblemen führen. Zur Verbesserung der Compliance sollten die betroffenen Anwender daher in den Auswahlprozess einbezogen werden. Auch die Umweltverträglichkeit (Abwasser) stellt ein wichtiges Entscheidungskriterium dar.

Die Auswahl geeigneter Reinigungs- bzw. Desinfektionsmittel sowie deren Applikation bereiten mitunter Schwierigkeiten und verursachen lange Testphasen. Durch direkte Zusammenarbeit mit den Herstellern besteht oftmals die Möglichkeit, deren Erfahrungen und Know-how zu nutzen und in die betriebliche Praxis umzusetzen. Die Definition der Vorgaben erfolgt jedoch durch den pharmazeutischen Betrieb. Eine Abhängigkeit von einem bestimmten Lieferanten sollte daraus nicht resultieren.

Die eingesetzten Desinfektionsmittel sollten vom Verbund für angewandte Hygiene (VAH; vormals DGHM) zugelassen sein. Dieser prüft und bewertet relativ praxisnah nach verschiedenen Methoden und Wirksamkeitsvorgaben. Hierdurch ist die prinzipielle Eignung sichergestellt. Außerdem liegen medizinische sowie Sicherheits-Datenblätter vor. Die DIN EN 1276 sowie die „Association of Analytical Communities (AOAC)“ beschreiben weitere etablierte Prüfmethode.

Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens fordert für alle Ausrüstungen, die mit dem Produkt in Kontakt kommen, die Durchführung einer Reinigungsvalidierung, um die Wirksamkeit der Reinigungsverfahren zu bestätigen. Bei der Erstellung des Reinigungsvalidierungsplans sollte auch das Risiko einer Kontamination durch Mikroorganismen und Endotoxine Berücksichtigung finden. Daraus lässt sich indirekt die Forderung ableiten, dass auch Desinfektionsverfahren einer **Wirksamkeitskontrolle**, sprich **Validierung** zu unterziehen sind. Eine Risikobewertung hilft bei der Identifizierung der zu berücksichtigenden Teile. USP <1072> Disinfectants and Antiseptics gibt Unterstützung bei der Auswahl der Akzeptanzkriterien.

Im Rahmen der initialen Validierung muss im Qualitätsrisikomanagement festgelegt werden, wann und in welchem Umfang Revalidierungsstudien durchgeführt werden sollen. Dabei müssen die Ergebnisse aus dem fortlaufenden Monitoring berücksichtigt werden.

Die nachfolgende Übersicht (Abbildung 5) fasst die wichtigsten Aspekte bei der Auswahl von Desinfektionsmitteln zusammen.

Abbildung 5 Aspekte bei der Auswahl von Desinfektionsmitteln

Aspekte bei der Auswahl von Desinfektionsmitteln
<ul style="list-style-type: none">• Art und Menge der mikrobiologischen Belastung• Möglichst breites Wirkungsspektrum• Wirksamkeit gegen das Isolat („Hauskeim“)• Beständigkeit gegenüber Rückständen von Reinigungsmitteln• Art der zu desinfizierenden Oberfläche• Materialverträglichkeit• Resultierende Stillstandszeiten für die Produktion durch Einwirkzeiten• Anwendungssicherheit (Geruch, Allergisierung, Reizung)• Umweltverträglichkeit (Abwasser)• Kosten

Dieser Text ist ein Auszug aus dem [GMP-Fachwissen Produktionshygiene und Monitoring in der Arzneimittelherstellung](#)

Arzneimittel sollen in einer sauberen Produktionsumgebung hergestellt werden. Hinter dieser simplen Feststellung verbergen sich komplexe Prozesse, die es zu verstehen und zu beherrschen gilt. Die Kenntnis möglicher Kontaminationsquellen ist eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung von Reinigungs- und Desinfektionsverfahren. Die Raumreinigung muss anhand eines Hygieneplans organisiert werden - dies reicht von der Auswahl der Verfahren und Hilfsmittel über die Mitarbeiterschulung bis zur periodischen Bewertung des Raumstatus. Eine wichtige Rolle spielt dabei auch das mikrobiologische Monitoring von Luft, Oberflächen und Personal.

Dieses Fachbuch liefert wertvolle Tipps für die Umsetzung von Maßnahmen zur Sicherstellung der Produktionshygiene und ist ein unverzichtbarer Helfer für alle Hygieneverantwortlichen in der Arzneimittelherstellung.



Aus dem Inhalt:

- Kontaminationsquellen
- Reinigung und Desinfektion mit Muster-SOP
- Organisation der Raumreinigung / des Hygieneplans
- Mikrobiologisches Monitoring

Autoren:

Dr. Christian Gausepohl

Apotheker

Rottendorf Pharma GmbH, Ennigerloh

E-Mail: christian.gausepohl@rottendorf.com