

## Reinigung und Desinfektion - Umweltüberwachung

### Ihre Ziele:

Am Ende der Lektion sollten Sie in der Lage sein, die Geräte zur Umgebungsüberwachung zu erkennen.

Obwohl Mikroorganismen in der Fertigungsumgebung häufig vorkommen, ist es wichtig, sie unter Kontrolle zu halten, insbesondere während kritischer Schritte. Um sicherzustellen, dass die Umgebung, in der die Herstellung stattfindet, sauber ist und dass die Mikroorganismen in dieser Umgebung innerhalb akzeptabler Grenzen bleiben, führt Biogen regelmässig geplante Umwelt- und Betriebsmittelüberwachungen durch.

Die 21 CFR besagt, dass die Räumlichkeiten zur Herstellung von Arzneimitteln eine geeignete Grösse haben und so gestaltet sein müssen, dass sie Reinigung, Wartung und ordnungsgemässen Betrieb erleichtern. Zusätzlich sollten Kontrollsysteme vorhanden sein, die eine Kontamination während des aseptischen Betriebs verhindern, wozu auch ein System zur Überwachung der Umgebungsbedingungen gehört.

### **Routinemässige Überwachung**

Die routinemässige Überwachung liefert Daten, die dazu dienen, einen möglichen Trend zur Verschlechterung der Umgebung oder des Nutzens im Laufe der Zeit zu erkennen. Schlussfolgerungen, die auf den gesammelten Daten basieren, helfen bei der Definition neuer Verfahren, der Verfeinerung bestehender Verfahren, der Festlegung von Wartungsintervallen für Geräte und der Einleitung weiterer Überwachungsprozesse.

- **Die statische Überwachung** wird entweder nach dem ersten Bau oder Umbau oder nach der Sanierung eines Raumes durchgeführt. Sie dient dazu, die Grundbedingungen der Einrichtung zu ermitteln und konzentriert sich auf die Leistung des Luftsystems bei Abwesenheit von Routineaktivitäten im Raum.
- **Die dynamische Überwachung** wird während der Zeit der routinemässigen Nutzung durchgeführt, wenn Personal und Materialien anwesend sind und wenn die Geräte in Betrieb sind. Die Ergebnisse der dynamischen Überwachung bilden die Grundlage für die Festlegung von **Alarm-** und **Aktionsstufen**.

Während der Routineüberwachung kann es gelegentlich vorkommen, dass die Umgebung oder das überwachte Betriebsmittel nicht den erwarteten Ergebnissen entspricht. Je nach Schwere und Dauer der Abweichung (Abweichung von einem erwarteten Verlauf) werden zwei verschiedene Reaktionen definiert:

- Die Werte der **Alarmstufe** liegen leicht ausserhalb des **tolerierbaren** Bereichs der Sauberkeit. Es ist kein Eingreifen erforderlich, aber da diese Stufe auf mögliche Probleme hinweisen kann, ist eine weitere Beobachtung notwendig.

- Aktionslevel-Werte, die eine Reihe von Alarmlevel-Werten beinhalten, beziehen sich auf Werte, die **ausserhalb des angemessenen** Sauberkeitsbereichs liegen. Aktionslevel-Werte erfordern ganz einfach eine sofortige Untersuchung &/oder Intervention.

## **Überwachungszonen**

Die Sauberkeitsbereiche bei Biogen werden nach (1) dem Ausmass der Produktexposition gegenüber der Umgebung, (2) dem Ausmass der Personalkleidung und (3) dem Grad der erforderlichen Asepsis klassifiziert.

Biogen verwendet auch einen Mehrzonenansatz, bei dem mehr als eine Zone in einem Bereich überwacht wird. Die Überwachungshäufigkeit sowie die Grenzwerte für Partikel und Mikroorganismen sind in jeder Zone unterschiedlich. In den SOPs werden für jeden Betriebsbereich separate Protokolle und Verfahren für die spezifischen Überwachungen eines bestimmten Bereichs festgelegt.

## **Arten der Überwachung:**

### **Überwachung von Versorgungseinrichtungen**

Versorgungseinrichtungen umfassen in der Regel ein Produktions-/Erzeugungselement und ein Verteilungssystem. Zu den Versorgungseinrichtungen bei Biogen gehören unter anderem die folgenden:

- System für gereinigtes Wasser
- WFI-System
- Reindampf-System
- Glykol-System
- Heizungs-, Lüftungs- und Klimatisierungssystem (HVAC)

Diese Systeme werden nach einem rotierenden Zeitplan überwacht, der für jedes System beschrieben wird.

### **Wasserüberwachung**

Gemäss der USP (U.S. Pharmacopeia) können organische Moleküle und andere Verunreinigungen entweder aus dem Quellwasser oder aus den Materialien des Aufbereitungs- und Verteilungssystems in das Wassersystem eingebracht werden.

Die routinemässige Überwachung von WFI und gereinigtem Wasser bei Biogen umfasst die Entnahme von Proben, an denen ein TOC-Test durchgeführt wird.

Der gesamte organische Kohlenstoff (TOC) ist ein Testverfahren, das das gesamte in einer Probe vorhandene organische Material misst. TOC bietet eine nützliche Methode zur Messung der Reinheit von Wasser. Die TOC-Probenahme ist ein empfindliches Verfahren. So werden z. B. bei der TOC-Probenahme weder Handschuhe noch Probenahmegefäße mit 70%igem Alkohol desinfiziert, da Alkohol eine organische Verbindung ist; jegliche Alkoholrückstände würden daher einen positiven TOC-Messwert ergeben.

Zur Entnahme von 40-Milliliter-Proben werden speziell gereinigte TOC-Fläschchen verwendet. Diese Fläschchen müssen sorgfältig gehandhabt werden, damit die Probe nicht beeinträchtigt wird. Es sind die in den SOPs beschriebenen Verfahren zur TOC-Probenahme und Dokumentation zu befolgen.

### **Lebendige Luftprobenahme**

Biogen verwendet mehrere verschiedene Geräte für die Luftprobenahme. Die Techniker verwenden in der Regel einen handgeführten, batteriebetriebenen **Luftprobenehmer**. Dieses Gerät wird vor der Probenahme mit einer 70%igen Alkohollösung gereinigt.

Der Bediener setzt **Kontaktplatten** in die Halteschlitze des Luftkeimsammlers ein und saugt das angegebene Luftvolumen an, in der Regel 320 Liter. Trypticase Soy Agar (TSA)-Platten werden für die Routineprobenahme verwendet. Sabouraud Dextrose Agar (SDA)-Platten werden für Hefe- und Schimmelpilzproben verwendet.

Die Platten werden entnommen und zur QC (Qualitätskontrolle) geschickt, wo sie in einen Inkubator gestellt werden. Nach der Inkubation zählt die QC die Anzahl der Kolonien, die auf der Agaroberfläche erscheinen. Die Ergebnisse werden mit den Warnwerten verglichen, um festzustellen, ob ein Kontaminationsgrad überschritten wurde.

Bitte befolgen Sie die in den SOPs beschriebenen Verfahren zur Luftprobenahme und Dokumentation.

### **Partikuläre Luftprobenahme**

Partikel bestehen aus mobilen, nicht gasförmigen Substanzen, die aufgrund ihrer heterogenen Zusammensetzung nicht chemisch analysiert werden können.

Luftpartikelsammler sammeln Partikel auf einem Filter, die dann auf ihre Bestandteile analysiert werden können. Die Ergebnisse werden mit den Alarmwerten verglichen, um festzustellen, ob ein bestimmter Wert überschritten wurde.

Es müssen die in den SOPs beschriebenen Verfahren zur Luftprobenahme und Dokumentation befolgt werden.

## **Absetzplatten**

Absetzplatten enthalten Trypticase-Soja-Agar (TSA). Sie werden typischerweise zur Überwachung von Oberflächen in horizontalen Laminar-Airflow-Arbeitsplätzen, Bio-Sicherheitswerkbänken oder anderen Reinraumoberflächen verwendet, während Operationen durchgeführt werden.

Die raumtemperierten Platten werden mit der Vorderseite nach unten auf die Oberfläche des Bereichs gelegt. Die maximale Expositionszeit beträgt 1 Stunde pro Platte. Nach Beendigung des Vorgangs oder der Endzeit wird die Platte abgedeckt und an die QC geschickt, wo sie bebrütet wird. Nach der Inkubationszeit stellt die QC fest, ob die Anzahl der Bakterienkolonien innerhalb angemessener Grenzen liegt.

Die in den SOPs beschriebenen Verfahren zur Probenahme und Dokumentation müssen immer eingehalten werden.

## **Lebensfähiges Oberflächen-Monitoring**

Replicate Organism Detection and Counting (RODAC)-Platten werden zur Überwachung von Personal und Oberflächen verwendet.

TSA-Platten werden für die routinemässige Oberflächen- und Personalüberwachung verwendet.

Sabouraud Dextrose Agar (SDA)-Platten werden für Hefe- und Schimmelpilzproben verwendet.

Der Agar in den Platten mit Raumtemperatur wird gegen die Oberfläche des Testbereichs gedrückt und entfernt. Die Platte wird abgedeckt und an die QC geschickt, wo sie bebrütet wird. Nach der Inkubationszeit bestimmt die QC, ob die Anzahl der Bakterien-, Schimmel- oder Hefekolonien innerhalb der entsprechenden Grenzwerte liegt.

Es müssen die in den SOPs beschriebenen Verfahren zur Probenahme und Dokumentation eingehalten werden.

## **Personalüberwachung**

Die Personalüberwachung erfolgt bei der Asepsis kritischer Operationen, die in horizontalen Laminar-Airflow-Arbeitsplätzen oder Bio-Sicherheitswerkbänken durchgeführt werden.

Die behandschuhten Fingerspitzen des Bedieners werden auf die TSA-Platte mit Raumtemperatur gelegt. Die Platte wird abgedeckt und an die QC geschickt, wo sie inkubiert wird. Nach der Inkubationszeit bestimmt die QC, ob die Anzahl der Bakterienkolonien innerhalb angemessener Grenzen liegt.

Es ist erforderlich, die in den SOPs beschriebenen Verfahren zur Probenahme und Dokumentation zu befolgen.

Video: <https://youtu.be/F9K8DAupOFg>

## **Überwachung von toxischen Gasen**

Bei Biogen erfolgt die Überwachung toxischer Gase typischerweise in:

- Kühlräumen, in denen erstickende Gase verwendet werden und in denen die Gefahr eines Sauerstoffmangels besteht,
- Geschlossenen Bereichen, in denen kryogene Flüssigkeiten gelagert werden,
- Bereichen, in denen sich Kühlgeräte befinden und in denen die Möglichkeit eines Kältemittellecks besteht.

Personal, das in Bereichen arbeitet, in denen kontinuierliche Gasüberwachungsgeräte installiert sind, muss von seinem Vorgesetzten darin geschult werden, die mit den Gasüberwachungsgeräten verbundenen Fehler-, Warn- und Alarmzustände zu erkennen.