

QUALITÄTSFORUM REINRAUM - ESSEN 2024

Effektive Reinraum-Dekontamination mit Wasserstoffperoxid

Dr. Tawfik Al-Hadhuri

14.10.2024

www.testotis.de

AGENDA

- ▶ ANFORDERUNGEN & DEFINITIONEN
- ▶ VOR- UND NACHTEILE VON H₂O₂-BEGASUNG
- ▶ VERFÜGBARE H₂O₂-BEGASUNGSSYSTEME
- ▶ ABLAUF EINES H₂O₂-DEKONTAMINATIONSPROZESSES
- ▶ ZYKLUSENTWICKLUNG
- ▶ VALIDIERUNG DES DEKONTAMINATIONSPROZESSES

Allgemeine Anforderungen

- ▶ sterile Arzneimittelherstellung erfordert aseptische Bedingungen
- ▶ wirksamer Dekontaminationsprozess
- ▶ homogene Verteilung des H₂O₂-Dampfes
- ▶ Materialbeständigkeit gegenüber Reinigungs- und Desinfektionsmitteln
- ▶ Reduktion von H₂O₂-Restkonzentrationen auf sicheres Niveau ($\leq 0,5$ ppm)
- ▶ Validierung des Dekontaminationsprozesses
- ▶ Reinigung als Voraussetzung für wirksame Dekontamination
- ▶ produktberührende Oberflächen aus rostfreiem Stahl
- ▶ Sicherstellung der Luft- und Dampfdichtigkeit
- ▶ Torrräume vermeiden (QBD)
- ▶ Verwendung geeigneter Testorganismen zur Überprüfung der Prozesswirksamkeit

Definitionen



▶ **Bioindikator:**

- ein mikrobiologischer Testorganismus, das verwendet wird, um die Wirksamkeit eines Dekontaminationsverfahrens zu überprüfen.
- BIs bieten eine quantitative Bewertung der Mikroorganismenabtötung durch das Dekontaminationsverfahrens.

Beispiel: *Geobacillus stearothermophilus* wird oft in der H₂O₂-Dekontamination eingesetzt (Apex-Scheiben Sporen beimpft auf Edelstahlträger und verpackt in Tyvek®).

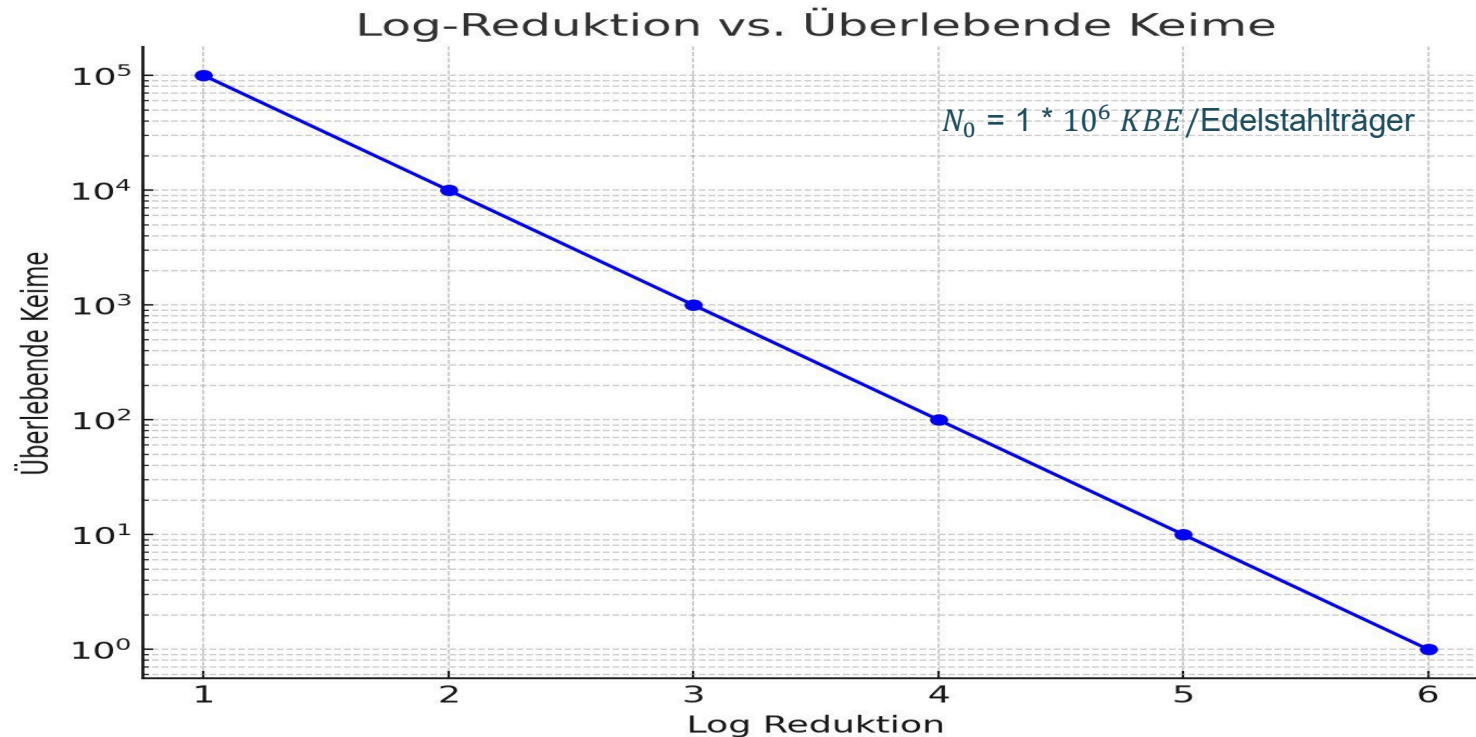
Bitte achten Sie auf (Wareneingangsprüfung):

- Initiale Sporenpopulation ($\geq 1,0 \times 10^6$)
- Verfalldatum der BIs
- Einsatz der BIs von gleicher Charge
- Richtige Lagerung
- Positivkontrolle
- D-Wert nicht relevant. Für H₂O₂-Dekontamination gibt es keine einheitlichen „Kill“-Bedingungen.

Definitionen

► **Log Reduktion:** ein Maß zur Bewertung der Wirksamkeit eines Sterilisationsverfahrens in Bezug auf die Reduktion von Keimen

- Das Ziel der Dekontamination ist es, eine 6 Log Reduktion zu erreichen



► **Auswertung:**

- Inkubation
- Visuelle Bewertung
- Positiv- und Negativkontrollen

Definitionen

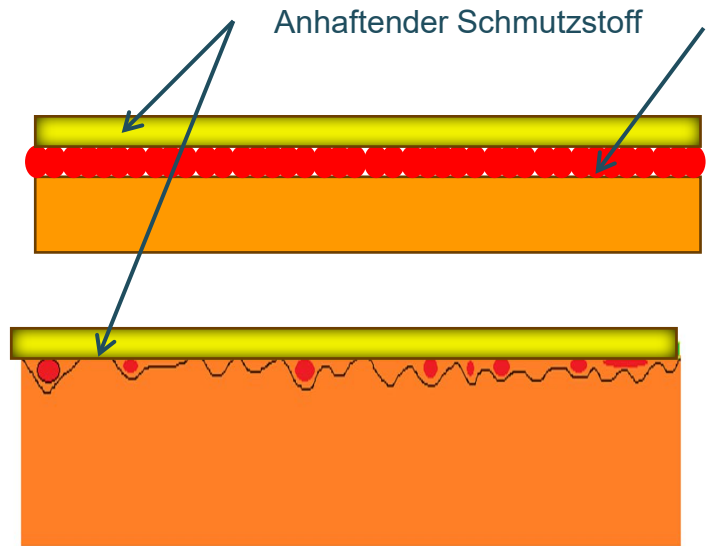


► Chemische Indikatoren (Cis):

- bestehen aus Farbstoffen, die auf einem Trägermaterial aufgebracht sind
- sofortige visuelle Bewertung
- Farbwechsel als Indikator für die H_2O_2 -Verteilung im Raum
- qualitative CIs spielen eine minimale, aber manchmal sehr nützliche Rolle
- Identifizierung von Schwachstellen im Dekontaminationsprozess oder im Systemdesign

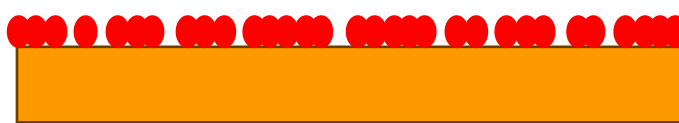


Definitionen




- Mikroorganismen finden Schutz in Vertiefungen
- versteckte Verunreinigungen
- schwer erreichbare Bereiche
- erhöhtes Risiko für Biofilmbildung

Mikroorganismen




Reinigung:
Entfernung von Schmutz und sichtbaren Verunreinigungen.

Log-Reduktion:
1- bis 2-Log-Reduktion



Desinfektion / Dekontamination:
Entfernung bzw. Reduzierung von Luftgetragenen- und Oberflächen-Mikroorganismen

Log-Reduktion: 3- bis 6-Log-Reduktion



Sterilisation:
Vollständige Entfernung bzw. Abtötung aller Formen von lebenden Mikroorganismen

Log-Reduktion: > 6-Log-Reduktion

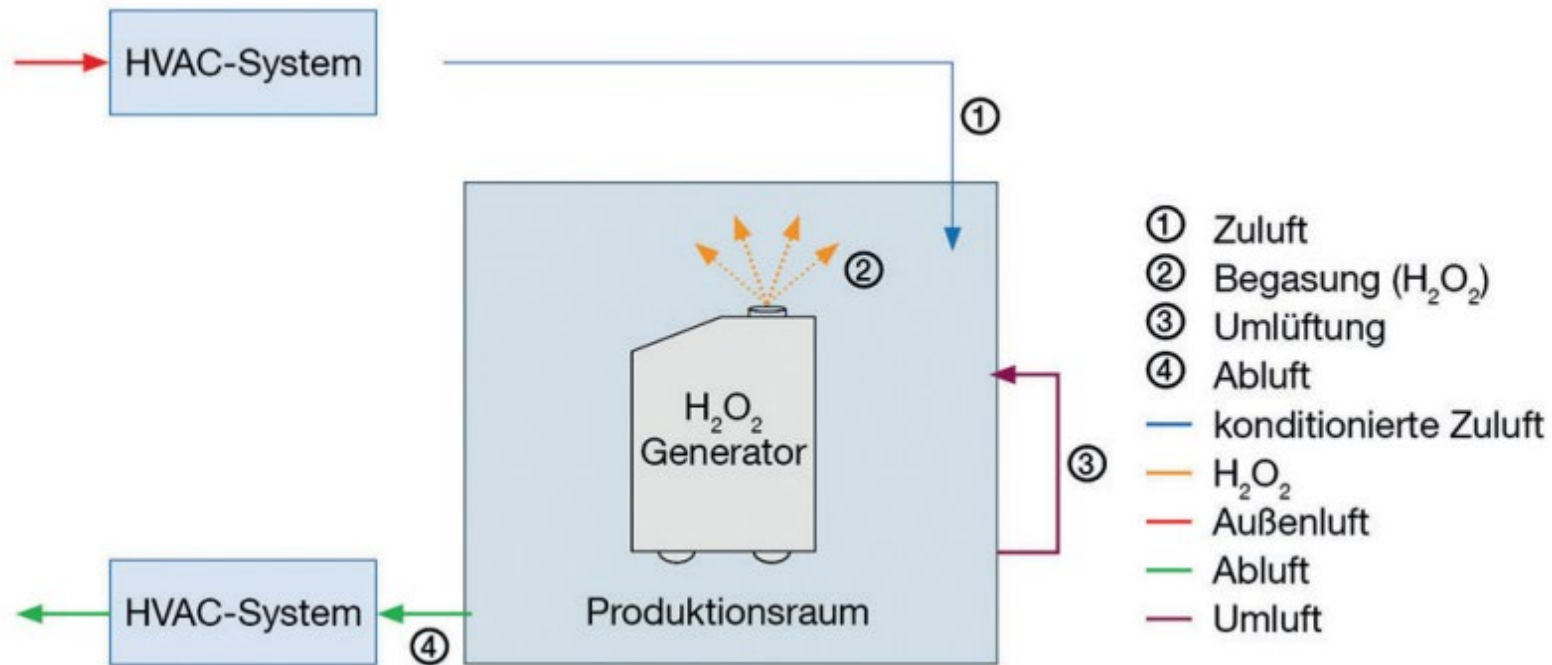
H₂O₂-Dekontamination



- ▶ eine sichere und sehr effektive Niedrigtemperatur-Oberflächen-Dekontaminationstechnologie
- ▶ einsetzbar in Reinräumen, Isolatoren und VHP-Schleusen
- ▶ Vorteile:
 - breites Wirkungsspektrum bei kurzen Zykluszeiten
 - umweltfreundlich → keine toxischen Rückstände nach der Begasung
 - Verwendung bei nicht autoklavierbaren Materialien bzw. hitzeempfindlichen Kunststoffen
 - energetisch günstig → Dekontamination erfolgt bei Raumtemperatur
 - gute Materialverträglichkeit
- ▶ Nachteile:
 - Korrosionsgefahr
 - geringe Penetration

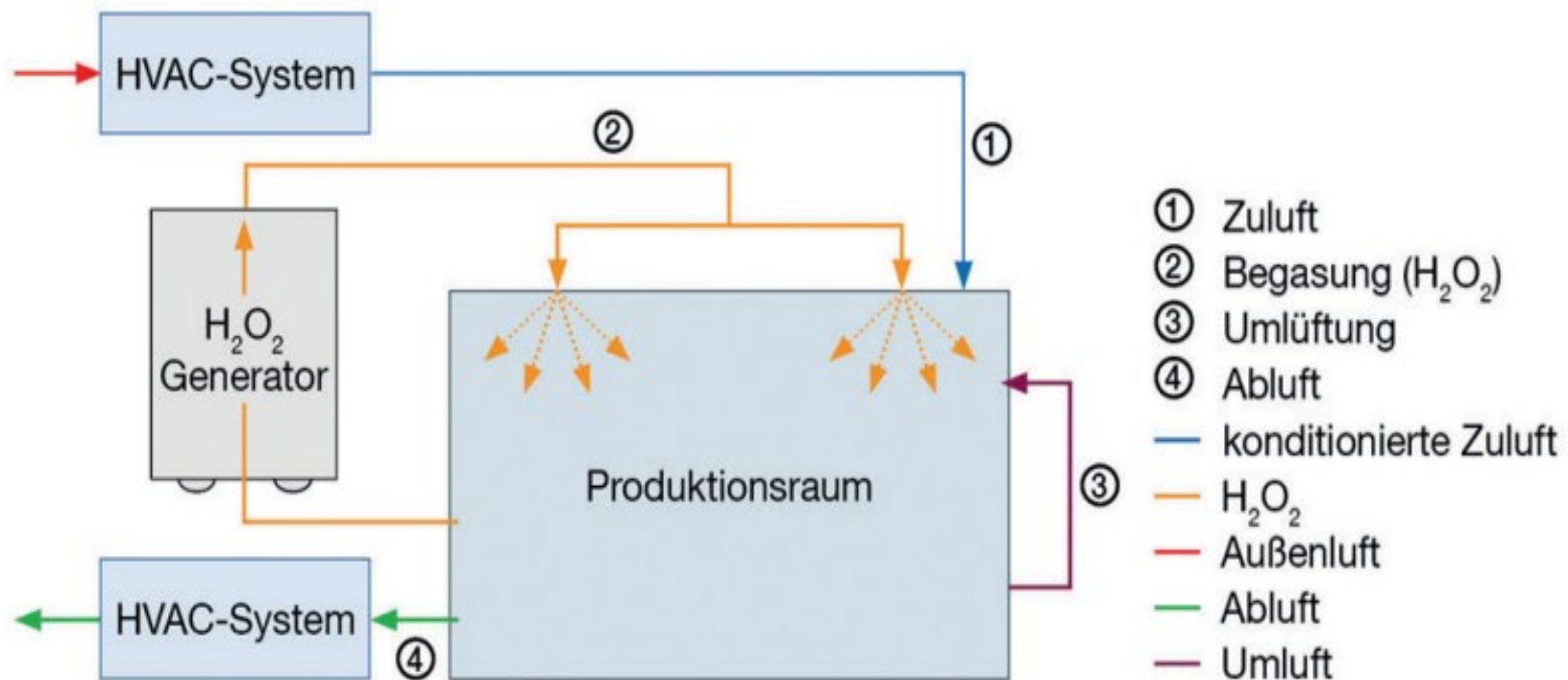
Verfügbare H₂O₂-Begasungssysteme

► Mobiles Begasungssystem



Verfügbare H₂O₂-Begasungssysteme

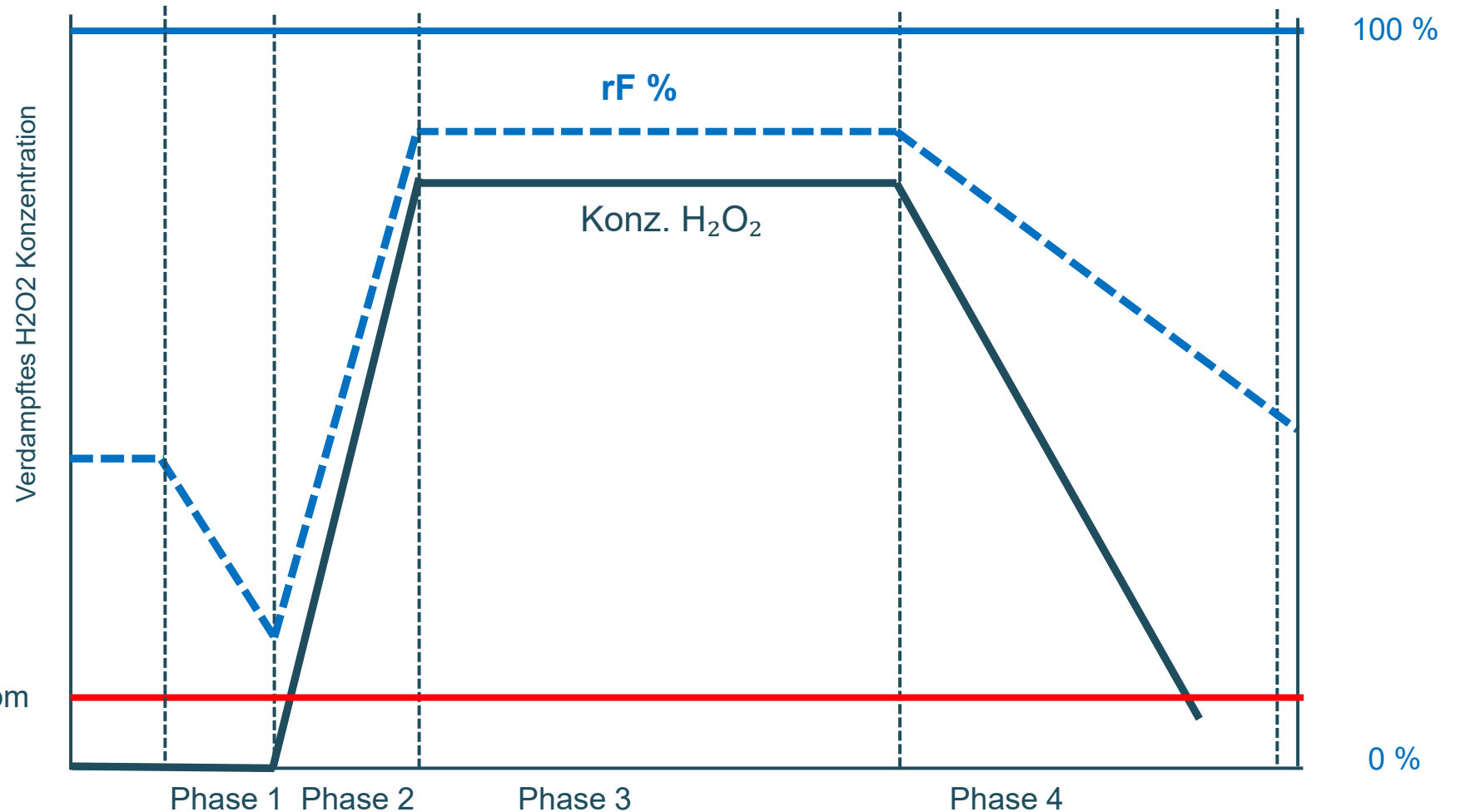
► Stationäres (integriertes) Begasungssystem



Ablauf eines H₂O₂-Dekontaminationsprozesses



- ▶ Entfeuchtungsphase
- ▶ Begasungsphase
- ▶ Einwirkungsphase (Biodekontamination)
- ▶ Belüftungsphase



< 0,5 ppm ?

• Mitarbeiterschutz 😊

• Produktschutz? 😞

0,5 ppm

Achtung: H₂O₂-Restkonzentrationen in Reinräumen und Isolatoren



▶ **Hauptproblem:**

- Produktbeeinflussung durch 0,5 ppm H₂O₂-Restkonzentration wird oft vernachlässigt

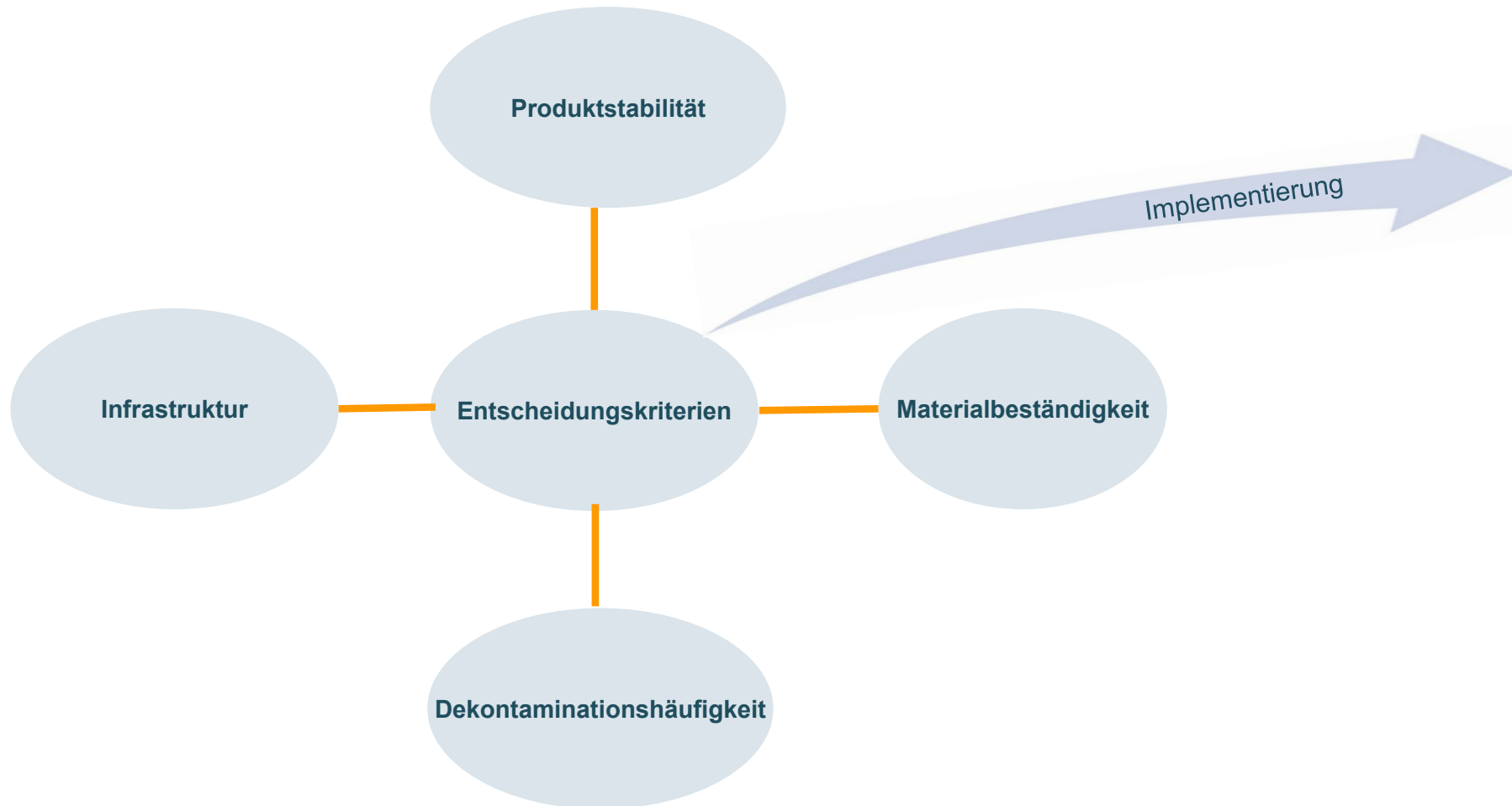
▶ **Risiko:**

- Qualitätsverlust, Stabilitätsrisiko

▶ **Empfehlung:**

- H₂O₂-Restkonzentration-Einfluss auf das Produkt prüfen
- H₂O₂-Restkonzentration-Einfluss auf die Sterilitätstest prüfen
- H₂O₂-Rückstände auf der Oberfläche prüfen
- die Injektionszeit soll der Produktionsdauer entsprechen

Entscheidungskriterien zur Implementierung der H₂O₂-Dekontamination



- ▶ Qualifizierungsumfang
 - Urs, RA
 - FAT / SAT / IBN
 - DQ / IQ / OQ
 - Zyklusentwicklung
 - PQ

Zyklusentwicklung



- ▶ **Mehr Daten, mehr Kontrolle**

- ▶ Erstellung eines Zyklusentwicklungsplans
 - Rationale für die Auswahl des Worst-Case-Testorganismus
 - Festlegung der Akzeptanzkriterien
 - Definition der Worst-Case-Beladung
 - Definition der Zyklusparameter

- ▶ Temperaturverteilung, Feuchteverteilung

- ▶ Worst-Case-Ansatz in der Zyklusentwicklung: Unerklärliche positive Ergebnisse dürfen nicht mit ROGUE-Bioindikatoren begründet werden.

- ▶ Lösung: Zyklusparameter müssen so angepasst werden, dass alle Bioindikatoren an allen Positionen vollständig abgetötet werden.

Zyklusentwicklung

▶ **Bitte achten Sie darauf**

- Bereich muss vor Beginn der Dekontamination von Mitarbeitern befreit sein
- Bereich ist während der Dekontamination zu sperren und entsprechend zu kennzeichnen
- geeignete PSA sind vorhanden

▶ Temperaturverteilungs-, Feuchteverteilungs- und Gasverteilungs-Studie

▶ Optimierung der Prozessparameter

- relative Feuchte vor der Begasung/Trocknungszeit
- Injektionsrate/Injektionszeit zum Aufbau der H₂O₂-Konzentration
- Injektionszeit/H₂O₂-Konzentration
- Injektionsrate/Injektionszeit zum Aufrechterhalten der H₂O₂-Konzentration
- Entlüftungszeit

▶ Engineering Testläufe mit Cis

▶ Testläufe mit Bls

Zyklusentwicklung



▶ Erfolgsmerkmale der Engineering-Testläufe

- keine übermäßige Kondensation (keine Tropfenbildung)
- CIs an allen Positionen zeigen Farbumschlag
- konstante H_2O_2 -Konzentration während der Biodekontaminationsphase
- 0,5 ppm wurde am Ende der Dekontamination erreicht

▶ Ziel der Engineering Testläufe

- Entscheidungskriterien für Positionierung der BIs
- Ermittlung der Basis-Zyklusbedingungen (vorläufige Dekontaminationsrezepte)

▶ Verifizierung der gefundenen Basisparameter mit BIs

Zyklusentwicklung



▶ Bestätigung der Dekontaminationswirksamkeit

- Platzierung der BIs an den vordefinierten Worst-Case-Stellen (Foto-Dokumentation)
- Zyklusprogrammierung basierend auf Ergebnissen aus Engineering-Testläufen
- Durchführung mehrerer Testläufe
- Stellen mit Wachstum nach dem ersten Zyklus werden in weiteren Zyklen mit längerer Injektionszeit getestet, bis an allen Stellen vollständige Abtötung erreicht ist.
- ein optimierter sicherer Dekontaminationszyklus mit einer 6 Log Reduktion

▶ Akzeptanzkriterien

- BIs an allen Stellen zeigen kein Wachstum
- H₂O₂-Restkonzentration < 0,5 ppm

Dokumentation der Zyklusentwicklung



▶ Zyklusentwicklungsbericht

- Rationale für die Auswahl des Worst-Case-Testorganismus
- Akzeptanzkriterien
- Fotodokumentation (Beladung & CIs/BIs)
- Ergebnisse der Feuchte-, Temperatur-, und Gasverteilungsmessungen
- Ergebnisse der Mikrobiologie
- Dekontaminationsrezepte

Validierung



- ▶ Die ermittelten finalen Zyklusparameter werden auf ihre Reproduzierbarkeit überprüft.
- ▶ Die Validierung erfolgt durch drei Validierungsläufe.
- ▶ Alle Dekontaminationsrezepte werden validiert.
- ▶ Im Rahmen der Revalidierung kann ausschließlich die Worst-Case-Beladung getestet werden.

IHR DIREKTER KONTAKT ZU UNS

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



LinkedIn:

Dr. Tawfik Al-Hadhuri



Dr. Tawfik Al-Hadhuri
Experte Qualifizierung/
Validierung GxP-Services

Tel.: +49 151 29236479
E-Mail: TAlHadhuri@testotis.de



LinkedIn:

Testo Industrial Services