Inhalt

Vorwort		5
1 Einleitung		
<i>W.-D. Wanner</i>		13
1.1 Problembereich Produktionshygiene		14
1.2 Zusammenspiel von Hygienedesign und GMP		14
1.3 Aufgabenstellung Patientenschutz (Sicherheit, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit) und Reinigung/Desinfizierbarkeit		15
2 Regulatorische Anforderungen		
Gesetze, Richtlinien und Empfehlungen verschiedener Organisationen		
<i>A. Schäfer</i>		16
2.1 Einleitung		16
2.2 Institutionen und Regularien		17
2.2.1 WHO		17
2.2.2 EU-GMP-Leitfaden		17
2.2.3 AMWHV		17
2.2.4 USP		18
2.2.5 FDA		18
2.2.6 EHEDG		18
2.2.7 Biozidprodukte-Verordnung		19
2.2.8 DIN-Normen		19
2.2.9 VAH		19
2.2.10 VDI		20
2.3 Reinigung		20
2.4 Desinfektion		22
3 Hygiene in Prozess, Anlage und Umgebung		
<i>R. Denk</i>		28
3.1 Anforderungen aus Behördensicht		28
3.2 Grundlegende Aspekte zur hygienegerechten Gestaltung		32
3.3 Grundlegende Aspekte von Konstruktionselementen		33
3.4 Grundlegende Risikobewertung zur hygienegerechten Gestaltung		38
3.5 Mögliche (Kreuz-)Kontaminationsquellen		40
3.6 Bewerten und Testen von hygienisch gestalteten Anlagen		41
3.7 Besondere Anforderungen an eine aseptische Fertigung		44
3.8 Planung und Implementierung eines Reinigungs-/Desinfektionskonzeptes		49
3.8.1 Grundlagen		49
6 ____ Inhalt		

3.8.2	Berücksichtigung der unterschiedlichen Reinraumphasen bei der Implementierung		53
3.8.3	Unterschiede in der Implementierung bei externer Vergabe		58
4	Reinigung		70
4.1	Anforderung aus Behördensicht, <i>T. Altmann</i>		70
4.2	Allgemeine Grundlagen und Einflussfaktoren, <i>T. Altmann</i>		70
4.2.1	Reinigungszeit		71
4.2.2	Mechanischer Effekt für die Reinigung		73
4.2.3	Reinigungstemperatur		73
4.2.4	Reinigungschemie		74
4.3	Anforderungen an die Prozesstechnik, <i>T. Altmann</i>		75
4.4	Reinigungstechnologien, <i>T. Altmann</i>		76
4.5	Überblick über die Reinigungsmittel (Wirkstoffe und Wirkungsweisen), <i>T. Altmann</i>		78
4.6	Reinigungsverfahren, <i>N. Gürke</i>		80
4.6.1	Grundsätzliches		80
4.6.2	Auswahl der Reinigungsverfahren		80
4.6.3	Trockenreinigung		81
4.6.4	Nassreinigung		81
4.6.5	Feuchtreinigung		82
4.6.6	Glasreinigung		82
4.6.7	Sonderreinigungsverfahren		83
4.6.8	Anmerkung		83
4.7	Ausrüstung/Equipment für die Reinigung, <i>N. Gürke</i>		84
4.7.1	Grundsätzliches		84
4.7.2	Equipment für die Trockenreinigung		84
4.7.3	Equipment für die Nassreinigung (Feuchtreinigung)		85
4.8	Kriterien zur Auswahl von Reinigungsmitteln, <i>N. Gürke</i>		87
4.9	Entwicklung eines Reinigungsverfahrens, <i>T. Altmann</i>		87
4.10	Automatische, geschlossene Nassreinigungsverfahren, <i>T. Altmann</i>		91
4.11	Automatische, offene Nassreinigungsverfahren, <i>T. Altmann</i>		93
4.12	Automatische, geschlossene Trockenreinigungsverfahren, <i>T. Altmann</i>		93
4.13	Behälterreinigung und notwendige Ausrüstung (Sprühköpfe), <i>T. Altmann</i>		94
4.14	Manuelle Reinigung, <i>N. Gürke</i>		96
4.14.1	Die Grundregeln der manuellen Reinraumreinigung		96
4.14.2	Manuelle Deckenreinigung		97
4.14.3	Manuelle Wandreinigung		98
4.14.4	Manuelle Bodenreinigung		99
4.14.5	Manuelle Reinigung von Oberflächen		100
4.15	Hochdruckreinigung im regulierten Bereich, <i>T. Altmann</i>		102
4.16	Schaumreinigung, <i>T. Altmann</i>		102
4.17	Ultraschallreinigung, <i>T. Altmann</i>		104

4.18	Reinigungsbäder, <i>T. Altmann</i>		105
4.19	Messtechnik innerhalb der Reinigung, <i>T. Altmann</i>		106
4.20	Zusammenfassende Aspekte der Reinigung, <i>T. Altmann</i>		107
4.21	Praxisbeispiel Optimierung einer Kleinteile-Waschanlage, <i>T. Altmann</i>		108

5 Desinfektion

<i>T. Hinken</i>			112
5.1	Anforderungen aus Behördensicht		112
5.2	Allgemeine Grundlagen und Einflussfaktoren		114
5.3	Überblick über die Desinfektionsmittel (Wirkstoffe und Wirkungsweise)		115
5.3.1	Desinfektionsmittel für die Haut (keine Handdesin- fektionsmittel)		115
5.3.2	Desinfektionsmittel für die Hände		116
5.3.3	Flächendesinfektion		117
5.4	Desinfektionsverfahren		121
5.5	Manuelle Desinfektion		123
5.5.1	Sprühdesinfektion		123
5.5.2	Sprühdesinfektion mit trockenem Nachwischen		124
5.5.3	Sprühdesinfektion mit feuchtem Nachwischen		124
5.5.4	Desinfektion mit feuchten Tüchern/Mopps		124
5.6	Desinfektionsbäder		126
5.7	Praktische Anwendung von Desinfektionsmitteln und Equipment		126
5.7.1	Desinfektion und Mopps		127
5.7.2	Desinfektion und Tücher		127
5.8	Zusammenfassende Aspekte zur Desinfektion		128
5.9	Bedarf, Kriterien zur Auswahl von Desinfektionsmitteln		128
5.10	Wirksamkeits- und Materialverträglichkeitsprüfung, Gefähr- lichkeitseinordnung, Validierung		130
5.10.1	Wirksamkeitsprüfung, Gefährlichkeitseinordnung		130
5.10.2	Validierung, Materialverträglichkeitsprüfung		131
5.11	Anwendungsmethoden: Sprühen, Wischen, Tauchen		132
5.12	Interaktion von Wischmittel, Textilien und Boden		132
5.13	Monitoring desinfizierter Flächen		133
5.14	Wechsel von Desinfektionsmitteln		133

6 Desinfektionsvalidierung

<i>M. Witt-Mäckel</i>			136
6.1	Einleitung		136
6.2	Voraussetzung		137
6.3	Ablauf der Validierung		137
6.4	Qualifizierung der Desinfektionsmittel		137
6.4.1	Schritt 1: Bewertung der ausgewählten Desinfek- tionsmittel anhand der Herstellergutachten		139

6.4.2	Schritt 2: Bewertung hinsichtlich betriebsspezifischer Mikroorganismen		142
6.4.3	Schritt 3: Überprüfung der Wirksamkeit auf betriebs-spezifischen Oberflächen		143
6.4.4	Schritt 4: Überprüfung der Kompatibilität von Wisch-textil und Desinfektionsmittelwirkstoff in Kombina-tion mit der Überprüfung des Wischverfahrens		144
6.5	Validierung der Desinfektionsmaßnahmen		145
7 Dekontamination von Isolatoren, RABS und Räumen			
<i>J. Ortner</i>			 155
7.1	Allgemeine Grundlagen und Einflussfaktoren		155
7.2	Anforderungen aus Behördensicht		156
7.3	Überblick über Dekontaminationsmittel und deren Wirkung		157
7.3.1	Formaldehyd		158
7.3.2	Minnicare Dry Fog		159
7.3.3	UV-C-Strahlung		159
7.4	H ₂ O ₂ -Prozesse und Dekontaminationsverfahren		160
7.4.1	Trocken versus nass – es dreht sich alles um die Physik		160
7.4.2	Prozesse und Verfahren		161
7.5	Praktische Anwendung und passendes Equipment		163
7.5.1	Düsenteknik		165
7.5.2	Vollautomatische Dekontamination von Raumgruppen		165
7.5.3	VHP-Generatorteknik		167
7.5.4	Vernebelungsgeneratoren – Ultraschallzerstäuber		168
7.6	Zusammenfassende Aspekte zur Dekontamination		169
7.7	Bedarf und Kriterien zur Auswahl von Dekontaminationsmitteln		169
7.8	Prüfung Wirksamkeit, Materialverträglichkeit, Einordnung Ge-fährlichkeit, Validierung		170
7.8.1	D-Wert-Bestimmung		171
7.8.2	Bestimmung des Dekontaminationswertes		171
7.9	Gefahren und Risiken bei einer H ₂ O ₂ -Dekontamination		172
7.9.1	Keine gleichmäßige Gas- bzw. Konzentrations- verteilung		172
7.9.2	Gaseinbringung über Lüftungssysteme		172
7.9.3	Materialbeständigkeit		172
7.9.4	Sorptionsverhalten		173
7.9.5	Konzentrationsveränderung		173
7.9.6	Raumdruckveränderung		173
7.9.7	Verdunstungsschäden		173
7.9.8	Adsorption und Schockbeaufschlagung		174
7.9.9	Gasverteilung im Raum		174
7.10	Interaktion mit Materialien und Equipment		174
7.11	Praxisbeispiele		175
7.11.1	H ₂ O ₂ -Begasung von Insekten und Käfern		175
7.11.2	Inaktivierung von Coronaviren		176

7.11.3	Dekontamination von Autoklaven		177
7.11.4	H ₂ O ₂ -Dekontamination von (Einweg-)Schutzartikeln		177
7.11.5	Dekontamination von kalten Oberflächen		177
7.12	Integration eines H ₂ O ₂ -Gasgenerators großer Leistung in eine Raumluftanlage, <i>G. Lauth</i>		179
7.12.1	Einleitung		179
7.12.2	Integration eines stationären H ₂ O ₂ -Gasgenerators in eine RLT		179
7.12.3	Planungskriterien		180
7.12.4	Zyklusphasen für große Räume		186
7.12.5	Faktoren für erfolgreiche Dekontaminationszyklen		187
7.12.6	RABS, Dekontaminationskammern und Schleusen		188
7.12.7	Fazit		189
8 Mitarbeiter-Training			
	<i>W.-D. Wanner</i>		190
8.1	Einleitung		190
8.2	Training		191
8.2.1	Definition		191
8.2.2	Arten		191
8.2.3	Vorbereitung		192
8.2.4	Durchführungsmöglichkeiten		192
8.2.5	Durchführung		193
8.3	Zusammenfassung		194
8.4	Schluss		194
9 Mikrobiologisches Monitoring im Rahmen der Produktionshygiene			
	<i>A. Stärk</i>		195
9.1	Einleitung		195
9.2	Methodik mikrobiologischer Umgebungskontrollen		195
9.2.1	Mikrobiologische Überwachung der Luft		195
9.2.2	Mikrobiologische Überwachung von Oberflächen		196
9.2.3	Mikrobiologische Überwachung von Personal		196
9.2.4	Mikrobiologische Überwachung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln sowie Reinigungsutensilien		197
9.3	Voraussetzung zur Durchführung von Umgebungskontrollen		197
9.3.1	Auswahl des Nährmediums		197
9.3.2	Inkubationsbedingungen für Umgebungskontrollen		198
9.3.3	Freigabeproofung der Nährmediencharge vor Durch- führung von Umgebungskontrollen		199
9.3.4	Korrekturer Umgebungskontroll-Musterzug		199
9.3.5	Validierung der Umgebungskontrollmethode		200
9.4	Mikrobiologisches Umgebungsüberwachungsprogramm		200
9.4.1	Definition von Prüfpunkten		201
9.4.2	Definition Prüffrequenzen		202

9.5	Anforderungen an mikrobiologische Umgebungscontrollen		206
9.5.1	Anforderungen – Aktionsgrenzen		206
9.5.2	Anforderungen – Warngrenzen		208
9.5.3	Anforderungen – Trending		208
9.6	Maßnahmen/Konsequenzen bei Überschreitung der Anforderungen		209
9.6.1	Meldung der Abweichung und Definition von Sofortmaßnahmen		209
9.6.2	Abklärungen zur Kontaminationsursache		209
9.6.3	Festlegung von korrektiven und präventiven Maßnahmen		210
9.6.4	Abweichungsentscheid		210
9.7	Fazit		211
10 Reinigungsvalidierung			
	<i>R. G. Schwarz</i>		223
10.1	Einleitung		223
10.2	Anforderungen aus Behördensicht		224
10.2.1	EU-GMP-Leitfaden, Anhang 15		225
10.2.2	Shared Facilities Guideline		227
10.2.3	EU-GMP-Leitfaden, Teil 1, Kapitel 3 und 5		228
10.2.4	Best-Practice-Veröffentlichungen		231
10.2.5	Ausblick Reinigungsvalidierung und EU-GMP-Leitfaden, Anhang 1 (v12; Draftversion von 02/2020)		232
10.3	Reinigungsanweisung		235
10.4	Masterplan Reinigungsvalidierung		238
10.4.1	Haltezeiten		241
10.4.2	Worst-Case-Ansatz Reinigungsprozess		242
10.5	Validierungsumfang		243
10.5.1	Gruppierungsstrategien für Equipment		244
10.5.2	Leitprodukt-Ansatz für Produktgruppierung		246
10.6	Grenzwerte und Berechnungsgrundlagen (toxikologische Gefahrenanalyse)		249
10.6.1	Gesundheitsbasierte Expositionslimits		251
10.6.2	Traditionelle Reinigungsprozesslimits		254
10.7	Probenahmeverfahren		257
10.7.1	Indirekte Probenahmeverfahren		258
10.7.2	Direkte Probenahmeverfahren		259
10.7.3	Auswahl der Probenahmestellen bei direkten Probenahmeverfahren		264
10.8	Rückstandsanalytik		265
10.8.1	Substanzspezifische Rückstandsanalytik (Analytik von Triggersubstanzen)		268
10.8.2	Substanzspezifische Rückstandsanalytik		269
10.9	Dokumentation		270
10.10	Fazit		272

11 Aufrechterhaltung des Validierungsstatus

<i>R. G. Schwarz</i>		276
11.1 Einleitung		276
11.2 Änderungskontrolle		276
11.3 Revalidierung		279
11.3.1 Validierung vs. Verifizierung		280
11.3.2 Periodische Revalidierung		281
11.3.3 Änderungsinduzierte Revalidierung		283
11.4 Implementierung neuer Produkte und Prozessanlagen		284
11.4.1 Implementierung eines neuen Produkts		284
11.4.2 Implementierung neuer Prozessanlagen		285
11.5 Abweichungsmanagement		287
11.5.1 Überschreitung von Grenzwerten		289
11.5.2 Trending		291
Die Autoren		294
Autorenverzeichnis		297
Sachverzeichnis		298