

Anleitungen zur Reinigung

Vorgehensweisen bei Isolatoren und mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken

Cleaning and sterilization of isolators for the pharmaceutical industry, of aseptic isolators to create pharmaceuticals and micro-biological safety work benches are determined by the specific applications. Good contamination containment and the exact compliance of written standard operations minimize surprises by cross contamination. This article focuses on details such as choosing wipes, wiping procedure, technical protocols and proceeding guidance for the cleaning of isolators and micro-biological safety work benches of class II.

Der Einsatzbereich von Isolatoren für die pharmazeutische Industrie, aseptischen Isolatoren zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln und mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken bestimmt die unterschiedlichen Verfahrensweisen bei ihrer Reinigung und gegebenenfalls Sterilisierung. Eine gute Kontaminationseindämmung und die genaue Befolgung schriftlich festgelegter Standardbetriebsverfahren minimieren böse Überraschungen durch Kreuzkontaminationen. Dieser Artikel konzentriert sich auf Details wie Wischtuchauswahl, Wischverfahren, Protokolle und Schritt für Schritt vorgehende Anleitungen zur Reinigung von Isolatoren und mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken der Klasse II.

Abb. 1: Isolator für die pharmazeutische Industrie (Foto mit freundlicher Genehmigung von Getinge, La Calhène)

Isolatoren (Abb. 1 und 2) und mikrobiologische Sicherheitswerkbänke (auch als „Biosicherheitswerkbank“ bezeichnet, Abb. 3) sind viel verwendete, kosteneffektive, praktische und kompakte kontrollierte Umgebungen für den Produkt- und Personenschutz. Sie sind eine Art Schutzgehäuse, mit denen Produkte von ihrer Umgebung (dem Raum außerhalb des Isolators) getrennt werden, entweder, weil das entsprechende Produkt gefährlich ist und daher sicher eingeschlossen sein muss, oder weil es keine Verunreinigung toleriert und deswegen isoliert werden muss. Beide Varianten werden als „Isolationsvorrichtung“ bezeichnet.

Für unsere Zwecke gehen wir davon aus, dass Isolatoren und mikrobiologische Sicherheitswerkbänke der Klasse II (sowie zugehörige Transfervorrichtungen) zur Anwendung in der Biotechnologie, Mikrobiologie, Pharmazie und in Apotheken hinsichtlich der Luftpartikelreinheit als Einrichtungen der ISO-Klasse 5 benutzt und als sterile Umgebungen mit einem Sterility Assurance Level (SAL) von 10^{-3} – 10^{-6} betrieben werden (je nach Anwendung).

Zur Aufrechterhaltung der Qualität und Unversehrtheit des Produkts müssen Isolatoren und mikrobiologische Sicherheitswerkbänke der Klasse II regelmäßig mit geeigneten Reinigungsprodukten den ermittelten und validierten Standardbetriebsverfahren gereinigt werden. Dazu ist oft eine manuelle Reinigung mit Wischtüchern, Mopps, Reinigungs- und, falls erforderlich Desinfektionsmitteln erforderlich. In früheren Veröffentlichungen wurde die Reinigung von Isolatoren allgemein betrachtet. Diese Abhandlung jedoch konzentriert sich auf Details wie die Wischtuchauswahl, Wischverfahren, Protokolle und Schritt für Schritt vorgehende Anleitungen zur Reinigung von Isolatoren und mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken der Klasse II. Zusätzliche Hintergrundinformationen sind auch



in Veröffentlichungen zur Reinigung aseptischer pharmazeutischer Umgebungen zu finden.

Optimale Reinigungsverfahren

Man könnte sich fragen, warum man sich überhaupt mit Wischen abgeben soll. Warum kann man nicht einfach ein Spray mit Alkohol zur Reinigung der Oberfläche benutzen? Dass Wischen besser ist als nur Sprühen wurde vor ein paar Jahren bei einer Studie von Desinfektionstechniken für den Transfer von Komponenten in Reinnräume von Krankenhausapotheken klar erwiesen.

Durch das Wischen kommt das Gewebe in engen Kontakt mit der Oberfläche, so dass star-



Abb. 2 – Aseptischer Isolator zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln (Foto mit freundlicher Genehmigung von NuAire, Inc.)

ke Kräfte zur Entfernung von Verunreinigungen wie der Gesamtkeimzahl angewandt werden können. Wischen wird schon lange erfolgreich zur Entfernung von Verunreinigungen von Reiraumoberflächen eingesetzt. Damit die Reinigung erfolgreich ist, muss das Wischtuch allerdings richtig benutzt werden – wie in Abbildung 4 unten abgebildet.

Reinigung und Desinfektion von Isolatoren für die pharmazeutische Industrie

Überblick

Isolatoren für die pharmazeutische Industrie werden unter anderem zur Durchführung aseptischer Füllvorgänge, Sterilitätsprüfungen, für Zellkulturen und Reinigungsvorgänge eingesetzt.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass es hinsichtlich der Reinigung von Oberflächen mit Produktkontakt keine wesentlichen Unterschiede zwischen Isolatoren und Reinräumen gibt. Isolatoren wie Reinräume müssen gereinigt und desinfiziert werden und diese Verfahren müssen gründlich, gleichbleibend, bedienerfreundlich und validierbar sein.

Wischtücher und Mopps für die Reinigung und Desinfektion von Isolatoren

In Veröffentlichungen über die Reinigung von Isolatoren wird häufig erwähnt, dass dazu fusselfreie Gewebe erforderlich sind. Dabei werden allerdings selten Hinweise darauf gegeben, welche Gewebearten am besten geeignet sind. Die Fusseln von Wischtuch- oder Moppmaterialien bestehen aus losen Fasern, die nicht an die Gewebeeoberfläche gebunden sind oder im Verlauf des Reinigungsverfahrens abgebrochen sind. Wenn ungeeignete Gewebe zum Einsatz kommen, können Reinigungs- und Desinfektionslösungen dieses Fusseln begünstigen.

Die einzigen erhältlichen Wischtücher mit den für die Reinigung und Desinfektion von Isolatoren erforderlichen Eigenschaften – Sauberkeit, niedrige Partikel- und Faserzahlen, niedrige Endotoxinniveaus, wenig extrahierbare Rückstände, Haltbarkeit und chemische Kompatibilität – sind Polyester-Gestricke. Diese können darüber hinaus durch Autoklavieren oder Gammabestrahlung bis auf ein Sterility Assurance Level (SAL) von 10^{-6} sterilisiert werden, ohne an Gefügebeständigkeit zu verlieren. Für aseptische Anwendungen sind die für Polyester-Gestricke charakteristischen niedrigen Werte für freisetzbare Partikel und Fasern besonders wichtig, weil bekannt ist, dass Partikel potentielle Bakterienträger sind.

Sterile Wischtücher aus Polyester-Maschenware werden bei der Produktion eingesetzt, um verschüttete oder ausgelaufene Materialien aufzunehmen, um Handschuhe abzureiben (dazu werden sie mit sterilem 70 %-igem Isopropylalkohol (IPA) befeuchtet) oder um saubere Arbeitsoberflächen bereitzustellen. Diese Wischtücher können für verschiedene Aufgaben mit verschiedenen Flüssigkeiten befeuchtet werden:



Abb. 3: Mikrobiologische Sicherheitswerkbank (Foto mit freundlicher Genehmigung von The Baker Company)

1.) mit Reinigungsmitteln zur Reinigung des Isolators, 2.) mit de-ionisiertem Wasser oder 70 %-igem IPA zur Entfernung der Reinigungsmittelrückstände, 3.) mit Desinfektionsmitteln zur Desinfektion des Isolators und 4.) mit de-ionisiertem Wasser oder 70 %-igem IPA zur Entfernung der Desinfektionsmittelrückstände. Vom Hersteller mit 70 %-igem IPA befeuchtete Wischtücher sind für diese Arbeiten ebenfalls erhältlich.

Reinigungs- und Desinfektionshäufigkeit

Zu einer guten Kontaminationseindämmung würde gehören, dass Isolatoren und zugehörige Transfereinrichtungen nach Abschluss eines Produktionsdurchlaufs gereinigt und desinfiziert werden (hier als „Nachreinigung“ bezeichnet, was

eine Desinfektion einschließt) und erneut vor Beginn eines neuen Produktionsdurchlaufs (hier als „Vorreinigung“ bezeichnet, was ebenfalls eine Desinfektion einschließt). So wird einer Kreuzkontamination vorgebeugt. Entscheidungen über die Reinigungs-/Desinfektionshäufigkeit und die entsprechenden Verfahren fallen in den Verantwortungsbereich der Qualitätsüberwachung.

Einzelheiten zu Reinigung und Desinfektion

Da ein Isolator meistens im geschlossenen Zustand gereinigt und desinfiziert wird, müssen die zur Desinfektion benötigten Verbrauchsmaterialien – Wischtücher, feuchte Wischtücher, Mopps, Reinigungs-/Desinfektionsmittel, Wasser, 70 %-iger IPA etc. – über eine geeignete Transfereinrichtung eingeführt werden, um die Sterilität des Isolators aufrechtzuerhalten. Selbst wenn das Standardbetriebsverfahren die Öffnung des Isolators zu Reinigungs- und Sterilisationszwecken vorsieht, wird die Verwendung steriler Wischtücher und steriler feuchter Wischtücher empfohlen, da diese für in situ-Reinigungsarbeiten in den Isolator eingeführt werden können. Außerdem erübrigen sich so die Verwechslungsmöglichkeiten, die entstehen, wenn sterile und nicht-sterile Wischtücher vor Ort sind, und Wischtücher müssen nicht erst sterilisiert werden, wenn sie innerhalb des Isolators verwendet werden sollen.

Die übliche Reihenfolge zur Reinigung und Desinfektion beinhaltet einen Reinigungsschritt, einen Spülschritt, einen Desinfektionsschritt, einen weiteren Spülschritt und, falls erforderlich, einen Gassterilisationsschritt sowie einen Reinigungsvalidierungsschritt. Wischtücher können darüber hinaus dazu verwendet werden, Gegenstände mit harter Oberfläche abzuwischen, die in die Transfereinrichtung eingeführt werden, weil sie im Isolator benötigt werden. Dadurch werden Oberflächenverschmutzungen entfernt, die andernfalls desinfizierende oder sporentötende Behandlungen beeinträchtigen können.

Wiping Guide

1. Follow relevant site protocol (procedures for safety, contamination, etc.) and wear clean-room gloves.
2. Fold wiper in mid-air into quarter folds (Fig. 1A–1C). This will produce several clean surface areas and allow better contact with the surface to be wiped.
3. When wiping, hold the wiper so that the single-fold edge is outward toward the area to be wiped. Hold the selvages closer to your hand. (Fig. 2)
4. Use either a pre-wetted wiper or a dry wiper moistened with an appropriate cleaning agent.
5. Wipe in one direction, overlapping wiped area by 10% to 25%. Wipe systematically, for example, from top to bottom, far to near. (Fig. 2)
6. Wipe from cleanest to least clean regions of the surface being wiped.
7. Keep track of which surfaces have been cleaned and which wiper areas are used.
8. Use the cleaned surfaces of the wiper. If re-wiping use clean wiper area, not used wiper area.
9. Dispose of wipers according to site procedures.

Wiping Wet Spills

1. Identify the spilled liquid. Follow the Material Safety Data Sheet (MSDS).
2. Choose wiper and gloves that will not be degraded by liquid.
3. For hazardous spills, wear two pairs of gloves and try to keep the gloves dry. Wear any other necessary protective gear.
4. Use dry wipers to wipe spills up immediately, then wipe slowly.
5. Dispose of wipers according to site procedures.



Abb. 4: Wischanleitung

Reinigung

Um zu gewährleisten, dass alle Produktionsdurchläufe in einer unverschmutzten Umgebung durchgeführt werden, muss der Isolator gereinigt werden, so dass Rückstände und Schmutz des vorherigen Produktionsdurchlaufs entfernt werden. In der Regel werden für diese Reinigungsarbeiten vor allem kleine flache Oberflächenmopps, sog. Isolatorreiniger (Abb. 5), Wischtücher, Tupfer und Reinigungsmittel verwendet. Die Wahl des Reinigungsmittels erfolgt anhand der Art der zu entfernenden Verschmutzung. Das Reinigungsmittel wird mit auf ein Viertel ihrer Größe gefalteten Wischtüchern und mit linearen, überlappenden Wischbahnen auf die Oberfläche aufgebracht. Gewischt wird von sauberen Bereichen in schmutzige Bereiche hinein und die Oberfläche des Wischtuchs wird nach jeder Wischbewegung erneuert. Für alle Bereiche in Armreichweite werden Wischtücher verwendet. Isolatorreiniger kommen für Bereiche außerhalb der Armreichweite zur Anwendung. Reinigungsmittel haben auch den Vorteil, dass sie die Gesamtkeimzahl auf der Oberfläche verringern, wodurch der nachfolgende Desinfektionsschritt erleichtert wird.

Spülen nach der Reinigung

Nach der Reinigung werden die Reinigungsmittelrückstände mit Wischtüchern oder Mopps, die



Abb. 5: Anwendung eines Isolatorreinigers (Foto mit freundlicher Genehmigung von Geringe, La Calhene)

mit sterilem de-ionisiertem Wasser oder sterilem 70%-igem IPA befeuchtet wurden, von den Oberflächen entfernt. IPA ist ein vielseitig einsetzbares Reinigungsmittel und entfernt viele verschiedene Schmutzarten. Durch Spülen wird sichergestellt, dass die Desinfektionsmittel später auf blanke Oberflächen treffen. Die Oberflächen werden als sauber betrachtet, wenn keine sichtbaren Oberflächenverunreinigungen mehr bestehen. Das letzte benutzte Wischtuch muss ebenfalls frei von sichtbaren Rückständen sein.

Tab. 1: Reinigungsaufgaben für Isolatoren für die pharmazeutische Industrie und aseptische Isolatoren zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln

Reinigungsaufgabe	Produktempfehlung
Nachreinigung oder Vorreinigung von Innenwänden, Decken und Innenböden geschlossener Isolatoren	Eines oder mehrere der folgenden Produkte: 1. Isolatorreiniger mit Moppaufsätzen aus Polyester-Gestrick, um alle Innenflächen des Isolators zu erreichen. Reiniger und Moppaufsätze sterilisieren, bevor sie in den Isolator eingeführt werden. Moppaufsätze mit sterilem Wfi, sterilem de-ionisiertem Wasser, sterilem IPA, Reinigungsmittellösung oder flüssigem Sterilisationsmittel anfeuchten (siehe 3d). 2. Sterile, vom Hersteller mit IPA befeuchtete Wischtücher aus Polyester-Gestrick. 3. Sterile trockene Wischtücher aus Polyester-Gestrick. Die Wischtücher mit einer der unter 1. bezeichneten Lösungen anfeuchten, je nach anstehender Reinigungsaufgabe. 4. Tupfer mit Polyester-Gestrick zur Reinigung schwer erreichbarer Stellen, Ritzen, Winkel, Spalten und Isolatordecken. Diese Tupfer können mit einer der unter 1 bezeichneten Lösungen angefeuchtet werden.
Abwischen des Innenbodens vor bzw. nach der Herstellung steriler Rezeptur Arzneimitteln	Sterile, vom Hersteller mit IPA befeuchtete Wischtücher aus Polyester-Gestrick
Aufwischen von Verschüttetem und Ausgelaufenem bei in Betrieb befindlichem Isolator	Sterile trockene Wischtücher aus Polyester-Gestrick zur Absorption der Flüssigkeit, dann sterile, vom Hersteller mit IPA befeuchtete Wischtücher aus Polyester-Gestrick zur Entfernung der Oberflächenverunreinigung
- Abwischen von Handschuhen bei in Betrieb befindlichem Isolator - Abwischen von Kontakt- und Dichtflächen - Abwischen von Gegenständen im Transferisolator	Sterile, vom Hersteller mit IPA befeuchtete Wischtücher aus Polyester-Gestrick
Validierung der Isolatorreinigung	Reinigungsvalidierungskit für den gesamten organisch gebundenen Kohlenstoff (TOC)

Desinfektion

Zur Desinfektion werden dieselben Verfahren eingesetzt, nur dass statt der Reinigungsmittel flüssige Desinfektionsmittel zum Einsatz kommen. Als Desinfektionsmittel können Phenolverbindungen oder quartäre Ammoniakverbindungen dienen. Wässrige Isopropylalkohollösungen bieten ein gewisses Maß an Desinfektion, wirken aber nicht gegen Sporen. Gelegentlich werden statt der Desinfektionsmittel auch flüssige Sterilisationsmittel wie Natriumhypochlorit (Bleiche), Peressigsäure und Wasserstoffperoxid eingesetzt, wenn eine Sporenabtötung erforderlich ist. Diese Sterilisationsmittel können zur Korrosion von Oberflächen führen und werden daher nicht bei jedem Reinigungsvorgang eingesetzt.

Reinigung nach der Desinfektion

Hierfür wird dasselbe Verfahren befolgt wie in Abschnitt 2. Desinfektionsmittelrückstände werden mit Wischtüchern oder Isolatorreinigern, die zuvor mit sterilem de-ionisiertem Wasser oder sterilem 70%-igem IPA befeuchtet wurden, von der Oberfläche gewischt. Dadurch wird eine Ansammlung von Rückstandsablagerungen verhindert, die bei nachfolgenden Reinigungsvorgängen schwer zu entfernen wären und Flecken auf den Arbeitsoberflächen hinterlassen würden.

Gassterilisation

Wenn die Reinigungs- und Desinfektionsschritte abgeschlossen sind, kann der Isolator bei Bedarf mit einem geeigneten Sterilisationsmittel, wie zum Beispiel verdampftem Wasserstoffperoxid sterilisiert werden.

Reinigungsvalidierung

Nach Schritt 4 können Oberflächenstichproben mit Tupfern erforderlich sein, um zu verifizieren, dass keine Reinigungs- und Desinfektionsmittel zurückgeblieben sind.

Dies ist die „Nachreinigung“, die oben im Abschnitt „Reinigungshäufigkeit“ erwähnt wurde. Die Qualitätsüberwachung bestimmt, welche Reinigungs- und Desinfektionsschritte für die spezifischen Umstände erforderlich sind.

Empfohlene Produkte

In Tabelle 1 sind die verschiedenen Reinigungsarbeiten und die empfohlenen Produkte für Isolatoren für die pharmazeutische Industrie und Isolatoren zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln aufgelistet, da so viele Arbeiten für beide Isolatorarten erforderlich sind. Die nur für „pharmazeutische“ Isolatoren erforderlichen Aufgaben sind in blauer Schrift aufgeführt, die nur für Isolatoren zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln erforderlichen in roter Schrift.

Der Text in schwarzer Schrift bezieht sich auf Aufgaben, die für „pharmazeutische“ Isolatoren und aseptische Isolatoren zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln anfallen. Text in blauer

Schrift bezieht sich auf Aufgaben, die nur für „pharmazeutische“ Isolatoren anfallen. Text in roter Schrift bezieht sich auf Aufgaben, die nur für aseptische Isolatoren zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln anfallen.

Aseptische Isolatoren zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln

Diese Isolatoren werden in Krankenhausapotheken und anderen Einrichtungen zur Arzneimittelausgabe verwendet, um Einzelschreibungen für die Patientenversorgung zuzubereiten, die als „sterile Rezeptur Arzneimittel“ bezeichnet werden. Um eine Kreuzkontamination der einzelnen Präparate zu verhindern, wird zur Reinigung und Desinfektion der Innenboden des Isolators mit einem mit 70%-igem IPA befeuchteten Wischtuch abgewischt. Feuchte Wischtücher sind die personalfreundlichste Lösung für diese Aufgabe. Damit werden Rückstände von Arbeitsoberflächen entfernt und gleichzeitig wird ein gewisses Maß an Desinfektion erzielt. Manche Rückstände sind vielleicht nur wasserlöslich, so dass in diesen Fällen zur Entfernung der Verunreinigungen an den Oberflächen Wischtücher zu verwenden sind, die mit Wasser für Injektionszwecke befeuchtet wurden. Ein abschließendes Abwischen mit IPA hinterlässt die Oberfläche sauber für das nächste sterile Rezeptur Arzneimittel. Mit einem zweiten feuchten Wischtuch sind die Handschuhe abzuwischen, um einer Kreuzkontamination bei der Zubereitung des nächsten sterilen Rezeptur Arzneimittels vorzubeugen.

Wenn der aseptische Isolator zum Mischen gefährlicher Arzneimittel verwendet wird, kann eine stichprobenartige Überprüfung der Oberflächen mit Tupfern und anschließender Analyse das angemessene Verfahren sein, um nachzuweisen, dass das entsprechende Präparat nicht in einer Menge vorhanden ist, die Gefahr lief, zur Überschreitung einer Expositionsgrenze zu führen.

In Tabelle 1 werden die verschiedenen Reinigungsaufgaben und zugehörigen Produktempfehlungen für aseptische Isolatoren zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln aufgeführt. Die für ase-

ptische Isolatoren zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln relevanten Aufgaben sind in schwarzer und roter Schrift aufgeführt.

Zusammenfassung

Der Einsatzbereich von Isolatoren für die pharmazeutische Industrie, aseptischen Isolatoren zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln und mikrobiologischen Sicherheitswerkbanken bestimmt die unterschiedlichen Verfahrensweisen bei ihrer Reinigung und gegebenenfalls Sterilisierung. Eine gute Kontaminati-

onseindämmung und die genaue Befolgung schriftlich festgelegter Standardbetriebsverfahren minimieren böse Überraschungen durch Kreuzkontaminationen.

Anmerkung der Autoren:

Dieser Artikel wurde auf etwa ein Drittel seiner ursprünglichen Länge gekürzt. Wenn Sie das vollständige Dokument einschließlich einer Liste mit 25 Quellenangaben und Verweisen anfordern oder spezifische Produktempfehlungen für die Reinigung von Isolatoren und mikrobiolo-

gischen Sicherheitswerkbanken erhalten möchten, wenden Sie sich bitte per E-Mail an die Autoren hsiegerman@texwipe.com oder kbonnell@texwipe.com.

KONTAKT

Dr. Howard Siegerman
 Director Technology
 Karen Bonnell, Product Manager
 ITW Texwipe
 Mahwah, USA
hsiegerman@texwipe.com
www.texwipe.com
 ITW Texwipe – Partner von basan

INFORMATIONEN

EASY INFO 206



KOMPETENZ MIT SYSTEM

- Planung, Ausführung, Herstellung, Service
- Sicherheitswerkbanken und Laminar-Flow-Module für die Parenteralherstellung
- Schlüsselfertige GMP-Labore
- Zytostatikawerkbänke
- Fortluftanlagen für Zytostatikaproduktion (TÜV-Baumuster geprüft)





- Reinraumesstechnik
- Filtersysteme für Partikel, Schadgase und Gerüche

Stefansbecke 45
 D-45 549 Sprockhövel
 Tel. (0 23 39) 92 02 - 0
 Fax (0 23 39) 92 02 - 38
 Email: info@schulz-lufttechnik.de



SCHULZ

LUFTECHNIK

www.schulz-lufttechnik.de