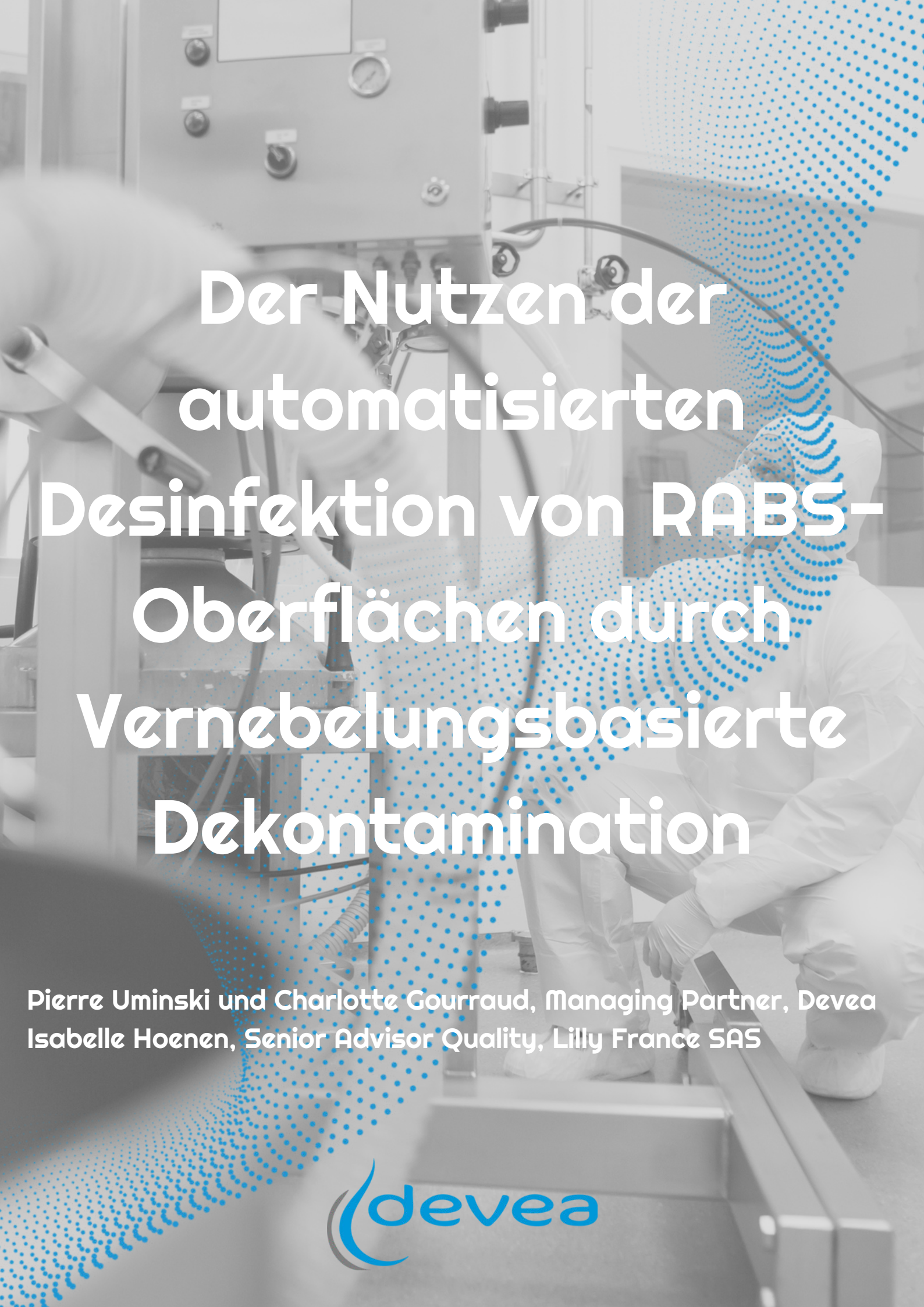




Der Nutzen der automatisierten Desinfektion von RABS- Oberflächen durch Vernebelungsbasierte Dekontamination

Pierre Uminski und Charlotte Gourraud, Managing Partner, Devea
Isabelle Hoenen, Senior Advisor Quality, Lilly France SAS



Einleitung

Zahlreiche Produktionsstätten für sterile Arzneimittel rüsten ihre Anlagen auf mehr Sicherheit und Eindämmung um, insbesondere die aseptischen Abfüllanlagen. Die Eliminierung direkter menschlicher Eingriffe in kritischen Bereichen steht im Mittelpunkt der Strategie zur Kontaminationskontrolle.

Dieser Trend beschleunigt sich mit der neuen Fassung von Anhang I der europäischen GMP. Tatsächlich geht bereits aus Punkt 2. Grundsatz (i.) klar hervor, dass „der Einsatz geeigneter Technologien (z. B. Barriersysteme mit beschränktem Zugang (RABS), [...]) in Betracht gezogen werden muss, um den Schutz des Produkts zu erhöhen [...]“. RABS (Restricted Access Barrier System) schützen das Produkt vor einer möglichen Kontamination durch den Bediener und/oder die Abfüllumgebung, vor allem dank der statischen physischen Barriere, die durch die Wände gebildet wird, die eine Handhabung mit Handschuhen durch die in geschlossener Konfiguration verwendete Barriere erfordern, und dank der dynamischen physischen Barriere, die durch den unidirektionalen Fluss von HEPA-gefilterter Luft gewährleistet wird. Daher erscheint dieses Instrument für die ursprüngliche Gestaltung eines aseptischen Bereichs oder die Modernisierung einer konventionellen Technologielinie interessant.

Die Kontaminationskontrolle zur Einhaltung der gesetzlichen Grenzwerte für klassifizierte Umgebungen erfordert strenge Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen, die insbesondere im Fall von technologischen Barrieren Herausforderungen mit sich bringen, da bestimmte Elemente mit manuellen Techniken (wie z. B. Roboterarmen) nur schwer zugänglich sind. Der Einsatz von „Begasungstechniken“ kann in diesen Fällen besonders nützlich sein, insbesondere nach monatelangen Arbeiten mit Deklassifizierung der Räumlichkeiten.

Dieser Artikel stellt die wissenschaftlichen Grundlagen der automatisierten Desinfektion von Oberflächen über die Luft (VOD) vor und hebt deren industriellen Nutzen im Rahmen der Inbetriebnahme eines RABS nach Abschluss der Arbeiten hervor.

1. Hintergrund: Eine sensible Reinigung nach Abschluss der Arbeiten

Der in dieser Veröffentlichung vorgestellte Fall betrifft einen Bereich mit kontrollierter Atmosphäre, der eine von einem RABS umgebene Abfüllanlage in einem Raum der Klasse B sowie die angrenzenden Bereiche (Zugangsflur und Schleuse B, mehrere Räume und Schleusen der Klasse C) umfasst und sich in einem bestehenden Gebäude zur Herstellung parenteraler Arzneimittel befindet.

Dieser Bereich wurde über mehrere Monate hinweg umgebaut, was eine vollständige Isolierung erforderlich machte, um die angrenzenden Bereiche, in denen weiter gearbeitet wurde, zu sichern. Dazu wurde ein „Baustellenzugang“ über einen Technikbereich geschaffen und es wurden geeignete Maßnahmen zur Kontaminationskontrolle getroffen.

Im Rahmen dieser Arbeiten wurde das Design der Abfüllanlage unter RABS komplett überarbeitet, insbesondere durch die Installation eines Roboterarms, zusätzlicher Handschuhe und eines Fördersystems zum Bereich C für die abgefüllten und verschlossenen Einheiten (siehe Abbildung 1).

Angesichts der Dauer und des Umfangs der Arbeiten, der Umsetzung mit Zugang vom Technikbereich aus, der Installation von Systemen, die für die üblichen Reinigungs-/Desinfektions tätigkeiten möglicherweise schwieriger zugänglich sind, sowie der die für die Wintermonate geplante Wiederherstellung der Konformität der Räumlichkeiten (oft als „Mise à blanc“ bezeichnet), die als feuchter und aus Sicht der Kontamination durch Mikroorganismen wie Schimmelpilze oder sporenbildende Bakterien risikoreicher gelten, wurde beschlossen, das bereits bewährte Protokoll zur „manuellen“ Desinfektion durch einen Prozess der biologischen Dekontamination der Luft für die RABS sowie für den gesamten Arbeitsbereich zu ergänzen.

Das bestehende Protokoll für die „Entleerung“ nach den Arbeiten umfasst mehrere Schritte:

- eine verstärkte Reinigung mit einem Reinigungs-/Waschmittel, um alle Abfälle, Verschmutzungen, Ablagerungen und Spuren auf dem Boden und den Geräten zu entfernen.
- Eine zusätzliche Reinigung mit einem Reinigungs-/Desinfektionsmittel mit Spülen und Abwischen aller Oberflächen sowie aller festen und mobilen Ausrüstungen. Ziel ist die Beseitigung aller Partikel und Rückstände, um die nachfolgenden Desinfektionsschritte zu optimieren.

- Eine Vor-Desinfektion mit einem sporiziden Mittel, um die Keimbelastung zu reduzieren, gefolgt von einer Belüftungsphase (Luftreinigungsphase). Nach diesem Schritt müssen alle Produktionsbedingungen im aseptischen Bereich eingehalten werden (Druckunterschiede zwischen Reinräumen, Regeln für den Zutritt, die Kleidung und aseptische Handgriffe, Reaktionsfähigkeit bei Alarmen usw.).
- 3 Desinfektionsläufe mit einem sporiziden Mittel, gefolgt von systematischen verstärkten Umweltprobenahmen (Überprüfung der Grenzen der Ruhezone, Hinzufügen zusätzlicher Überwachungspunkte, die auf potenziell schwieriger zu desinfizierende Oberflächen ausgerichtet sind).

Da die Luft-Biodekontamination des RABS und der Reinräume bei der Planung der Räumlichkeiten nicht vorgesehen war, wurde ein spezielles Protokoll für diesen Vorgang entwickelt und genehmigt, das anschließend in die Projektmanagement-Dokumentation aufgenommen wurde.

2. Einige rechtliche Hinweise und Definitionen, die für die Desinfektion oder biologische Dekontamination von RABS gelten

Anhang 1 der europäischen GMP:

§4.22: Die Dekontaminationsmethoden (Reinigung und biologische Dekontamination und, falls zutreffend, Inaktivierung biologischer Stoffe) müssen angemessen definiert und kontrolliert werden. Der Reinigungsprozess vor der biologischen Dekontamination ist von entscheidender Bedeutung, da verbleibende Rückstände die Wirksamkeit des biologischen Dekontaminationsprozesses beeinträchtigen können.

ii. Für RABS: Die biologische Dekontamination muss die systematische Anwendung eines sporiziden Mittels unter Verwendung einer validierten Methode umfassen, die nachweislich alle Innenflächen behandelt, um eine für den aseptischen Prozess geeignete Umgebung zu gewährleisten.

§4.36: Wenn eine Begasung oder Dampfdesinfektion (z. B. mit Wasserstoffperoxid in der Dampfphase) von Reinräumen und zugehörigen Oberflächen durchgeführt wird, muss die Wirksamkeit aller Begasungsmittel und des Verteilungssystems kontrolliert und validiert werden.

Im allgemeinen Sprachgebrauch gibt es mehrere Begriffe für Desinfektion: VOD oder ASD sind die Abkürzungen für diesen Schritt der Vernebelungsbasierte Oberflächendesinfektion, im Gegensatz zur manuellen Desinfektion von Oberflächen. Es gibt mehrere VOD-Technologien, die je nach Erfahrung oder Affinität zu einer bestimmten Methode in den allgemeinen Sprachgebrauch von Fachleuten übernommen werden können: VHP oder VPHP bezeichnet die Verdampfung von H_2O_2 (Vaporised Hydrogen Peroxide oder Vapour Phase Hydrogen Peroxide), während Vernebelung, Zerstäubung oder sogar Begasung die Kaltbildung von Mikrotröpfchen aus H_2O_2 bezeichnen.

Die Vorschriften sind hinsichtlich der zu verwendenden Terminologie sehr präzise: Anhang 1 erinnert deutlich an den Unterschied zwischen Desinfektion, Biodekontamination und Dekontamination: (Glossar in Anhang 1 der GMP, französische Fassung vom 18.06.2024)

- Biodekontamination: Prozess, bei dem lebensfähige Mikroorganismen durch den Einsatz chemischer Sporizide beseitigt werden
- Dekontamination: Umfassender Prozess zur Beseitigung oder Reduzierung aller Kontaminanten (Chemikalien, Abfälle, Rückstände oder Mikroorganismen) aus einem Bereich, von einem Gegenstand oder einer Person. Die verwendete Dekontaminationsmethode (z. B. Reinigung, Desinfektion, Sterilisation) muss so ausgewählt und validiert werden, dass ein für die vorgesehene Verwendung des dekontaminierten Gegenstands angemessenes Reinheitsniveau erreicht wird.

3. Material und Methode

Die Spezifikationen für diese VOD lauten wie folgt:

- Nicht korrosives Biozid für neue, elektronische und empfindliche Geräte
- Niedrig konzentriertes Biozid und kontrollierte Handhabung für die Sicherheit der Bediener
- Einfache Anwendung, Integration dieses Vorgangs in die Schritte des üblichen Prozesses
- Effiziente Desinfektion des gesamten Maschinenrahmens, des Roboterarms und des umgebenden Raums.

Die Zentrifugationstechnologie von Devea (Micro-Drop-Technologie) ist eine einzigartige, patentierte Technologie im Bereich der VOD, die einen Nebel aus Mikrotröpfchen des Biozids verteilt (siehe Abbildung 1). Die besonders homogene Verteilung des Nebels ermöglicht die Verwendung eines geringen konzentrierten Biozids, wobei dennoch Ergebnisse erzielt werden, die den Erwartungen der Sterilindustrie entsprechen (6 $\log_{10}$ Reduktion von *Geobacillus stearothermophilus*-Sporen im Allgemeinen). Die Gesamtkonzentration an H_2O_2 während der Behandlung ist relativ gering (100-120 ppm, also fünf- bis siebenmal niedriger als beispielsweise bei einer Technologie, die 35-prozentigen Wasserstoffperoxid-Heißdampf verteilt) und beschädigt weder die Materialien des Reinraums im Laufe der Zeit noch die selbst empfindlichen Geräte.



Bild 1: Diffusionskopf des Phileas®-Geräts mit rotierender Scheibe (Zentrifugation)

Das ausgewählte Biozid ist O2SAFE7.4®: Wasserstoffperoxid H₂ O₂ in einer Konzentration von 7,4 %. Dieses Desinfektionsmittel entspricht den geltenden Vorschriften:

- Entspricht der europäischen Verordnung über Biozidprodukte BPR 528/2012
- Entspricht der europäischen Norm für automatisierte Verfahren zur Desinfektion von Oberflächen, Gegenständen und Materialien EN 17-272 v2020, getestet mit der Phileas®-Technologie: Diese Norm legt die Methode zur Bestimmung der Biozidwirkung fest, insbesondere die Mikroorganismen, gegen die die Kombination aus Gerät und Produkt je nach Tätigkeitsbereich wirksam sein muss (siehe Tabelle 1). Diese Norm bewertet die Wirksamkeit einer VOD-Lösung und macht eine Ausrüstung (Vernebelungsmethode) und ein Biozidprodukt für die Wirksamkeit der Biodekontamination untrennbar miteinander verbunden.
- Die französische Behörde ANSES erteilt eine Marktzulassung für ein Biozidprodukt, das beiden europäischen Vorschriften entspricht und in Frankreich mit der entsprechenden Ausrüstung verwendet werden darf. Im Fall von O2SAFE7.4® lautet die Marktzulassungsnummer FR-2019-0071.

Mikroorganismus		Medizinisch	Veterinär	Industrie & Agrar- und
Bakterien	<i>Staphylococcus aureus</i>	5 log10	5 log10	5 log10
	<i>Enterococcus hirae</i>	5 log10	5 log10	5 log10
	<i>Escherichia coli</i>	5 log10	n/a	5 log10
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n/a	5 log10	5 log10
	<i>Mycobacterium avium</i>	4 log10	4 log10	4 log10
	<i>Mycobacterium terrae</i>	4 log10	n/a	4 log10
Schimmelpilze / Hefen	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	4 log10	4 log10	4 log10
	<i>Candida albicans</i>	4 log10	4 log10	4 log10
Sporen Bakteriensporen	<i>Bacillus subtilis</i>	4 log10	3 log10	3 log10
Virus	MNV-1 (Maus-Norovirus)	4 log10	n/a	4 log10
	Adenovirus Typ 5	4 log10	n/a	4 log10
	Schweineparvovirus	n/a	4 log10	n/a
Bakteriophagen	<i>Lactobacillus lactis</i> P001 und P008	n/a	n/a	4 log10

Tabelle 1: Testmikroorganismen und Wirksamkeitsziele (Anhang A1 der EN 17-272 v2020)

Die Wirkungsweise von Wasserstoffperoxid basiert auf Oxidation: H_2O_2 zerfällt in $\text{H}_2\text{O} + \text{O}$ -, wenn die Mikrotropfen auf den Oberflächen, auf die sie treffen, verdampfen. Dieses Sauerstoffradikal dringt in die Zellen ein und tötet sie ab. Wasserstoffperoxid ist wirksam gegen Bakterien, Schimmelpilze, Viren und Sporen und somit ein Desinfektionsmittel der Wahl in der Industrie, wo vor der Wiederaufnahme der Tätigkeit in einem klassifizierten Bereich ein sporizides Produkt benötigt wird.

Die Technologie von Devea wurde daher für den Betrieb der Anlage ausgewählt, insbesondere das Modell mit kleinen Geräten (Phileas® 25), die auf engem Raum (auf der Linie) aufgestellt werden können, sowie die Geräte mit integriertem Gewichtssensor (Phileas® 75 und 250), die die genaue Menge des ausgebrachten Biozids anzeigen.

Das Protokoll wird gemeinsam vom Lilly-Standort und Devea erstellt, insbesondere um die folgenden potenziellen Risiken zu analysieren:

- **Ausrüstung und Material innerhalb des Bereichs / Adsorptionsrisiko:** Alle porösen Materialien (Papier, poröse Seite von Autoklavbeuteln, Tücher usw.) können während der Freisetzung Wasserstoffperoxid adsorbieren: Die Wirksamkeit in der Nähe dieser Stellen kann durch diese Adsorptionssenke beeinträchtigt werden. Diese porösen Materialien können auch H_2O_2 freisetzen und die Wiedereröffnung und Freigabe des Bereichs verzögern.
- **Ausrüstung und Material innerhalb des Bereichs / Oxidationsrisiko:** H_2O_2 in geringer Konzentration (in Bezug auf die Gesamtkonzentration im Bereich während der Behandlung, etwa 100 ppm) ist nicht korrosiv. Elektronische Geräte können im Bereich verbleiben (die Phileas®-Geräte selbst enthalten einen Bildschirm und elektronische Bauteile), aber bestimmte Materialien wie Kupfer oder dessen Legierungen sind sehr oxidationsempfindlich und sollten geschützt werden, um Oberflächenveränderungen zu vermeiden. Die Partikelzähler wurden an einem anderen Ort gelagert, eventuelle Schaltschränke müssen besprochen werden.
- **Ausrüstung und Material innerhalb des Bereichs / Verteilung des Nebels** bis zu den Rändern des Bereichs; je nach Positionierung der Nebel erzeugenden Geräte und der kritischen Bereiche muss bewertet werden, welche Gehäuse offen bleiben müssen, um die Verteilung des Nebels zu gewährleisten, und welche Gehäuse nicht geöffnet werden dürfen oder geschlossen bleiben müssen, um den Nebel in einem kritischen Bereich zu konzentrieren.

- **Maßnahmen für Gesundheit, Sicherheit und Umwelt (HSE):** Es muss eine Einigung über das Verfahren zur Wiedereröffnung und Freigabe des Bereichs erzielt werden. Ab welchem H_2O_2 -Wert ist der Zugang zum Bereich mit oder ohne Atemschutzgerät möglich? Handelt es sich um einen Sensor für hohe oder niedrige Konzentrationen und wo befindet er sich (innerhalb oder außerhalb des Bereichs)? Kann (können) eine (oder zwei) Person(en) den Bereich mit einer Atemschutzmaske mit H_2O_2 -Filter und einem Detektor betreten, um die H_2O_2 -Rückstände zu bewerten und zu kartieren? Ab welchem Restgehalt kann der Bereich freigegeben werden? Das INRS erinnert daran, dass der Grenzwert für die berufliche Exposition (VLEP) oder der durchschnittliche Expositionswert (VME) in Frankreich bei 1 ppm bzw. $1,4 \text{ mg/m}^3$ liegt (gemessener oder geschätzter Wert über eine Arbeitszeit von 8 Stunden; INRS-Toxikologisches Datenblatt Nr. 123). Der Wert von 2 oder sogar 3 ppm ist in einigen Ländern der Grenzwert für die Kurzzeitbelastung (STEL-Wert in Finnland, Schweden, Großbritannien). Schließlich schätzt das National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) den Wert, der eine unmittelbare Gefahr für den Menschen darstellt (IDLH), auf 75 ppm. Dies dient dazu, die verschiedenen Werte für Wasserstoffperoxid in ihren Kontext zu stellen und daran zu erinnern, dass die VOD-Behandlung natürlich ohne Anwesenheit von Menschen oder Tieren durchgeführt wird, aber auch, dass unter keinen Umständen ein behandelter Bereich ohne Detektor oder geeignete Schutzmaßnahmen betreten werden darf.

Zu den bewährten Verfahren der VOD gehören eine Reihe von Voraussetzungen, um die besten Bedingungen für die Desinfektion zu gewährleisten, darunter:

- **eine sorgfältige Vorreinigung.** Eine unzureichende Reinigung vor der Desinfektion kann zur Bildung eines Biofilms führen, der sich in Bezug auf eine zukünftige Kontamination als katastrophal erweisen könnte.

Bei Verwendung von chlorhaltigen Produkten können Chlorrückstände mit Wasserstoffperoxid (saures Produkt, pH-Wert um 3) sofort und mit Sicherheit ätzende Salzsäure bilden. Es sei daran erinnert, dass Wasserstoffperoxid unter 8 % an sich nicht korrosiv ist, aber mit chlorhaltigen Produkten reagieren kann. Wenn diese chlorhaltigen Produkte verwendet werden, muss eine äußerst sorgfältige Spülung durchgeführt werden.

- **Die Anfangstemperatur muss zwischen 20°C und 35°C liegen, die Anfangsfeuchtigkeit zwischen 30 und 70 %.**

4. Problematik der Umsetzung der VOD in einem RABS

Der Grundriss der RABS-Linie im Abfüllraum ist in Abbildung 1 dargestellt. Es handelt sich um eine offene L-förmige RABS mit einer Länge von jeweils etwa 3 Metern und 16 Handschuhen.

Der unidirektionale Luftstrom des RABS muss für die Phasen der Diffusion von H_2O_2 und des Kontakts abgeschaltet werden, ebenso wie die Lüftungszentrale (HVAC) des Bereichs.

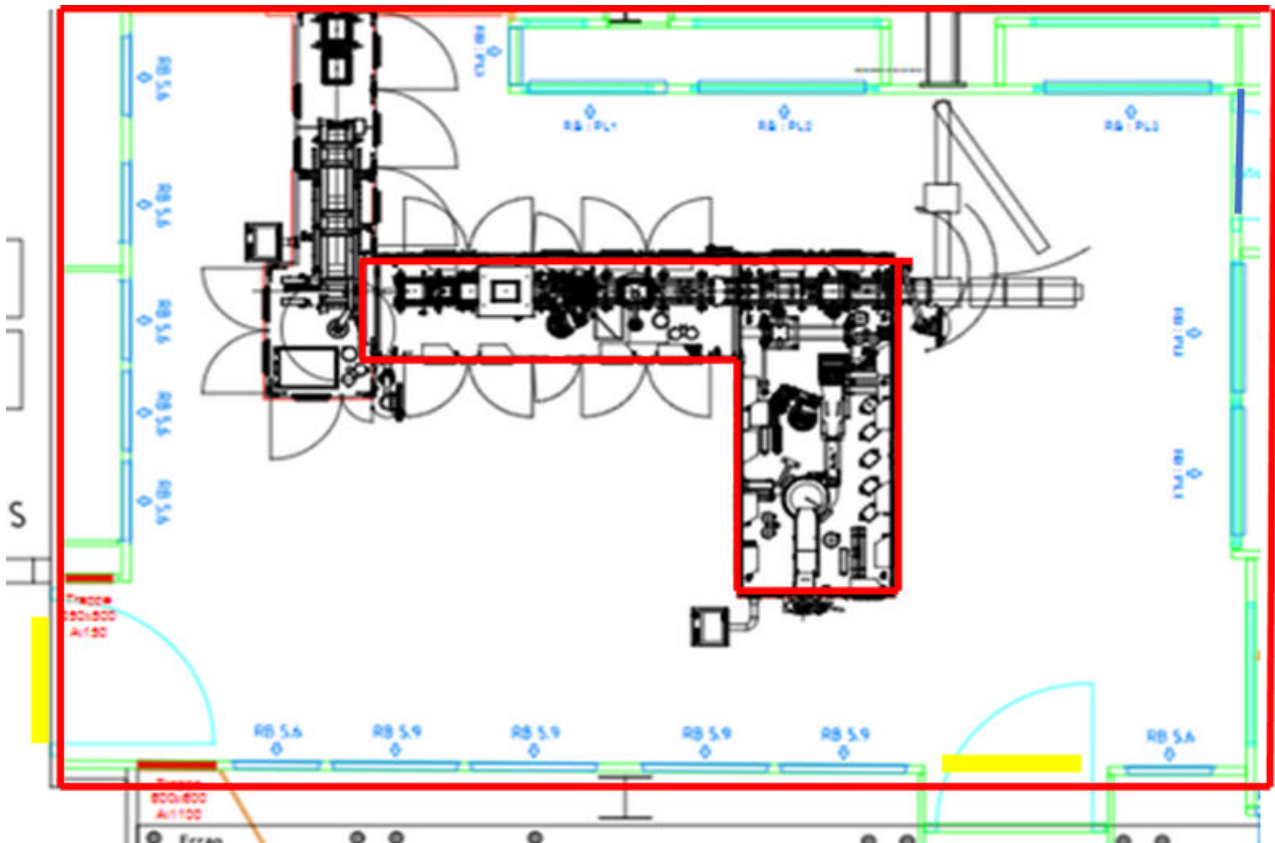


Abbildung 1: Grundriss des Abfüllraums mit der Abfüllanlage unter RABS

Das Innenvolumen des RABS beträgt etwa 4 m^3 . Die verschiedenen Innenausstattungen der Linie sorgen für erhebliche zusätzliche Flächen, die berücksichtigt werden müssen.

Der Unsicherheitsfaktor, der jedoch für den Erfolg dieser VOD entscheidend ist, liegt nicht in der Schätzung der zusätzlich zu desinfizierenden Flächen, sondern in der Fähigkeit des RABS, den Nebel während der Kontaktzeit nach der Freisetzung von H_2O_2 zurückzuhalten.

Wie Foto 2 zeigt, ist der untere Teil der RABS-Türen durchbrochen (wenn man von normalen Betriebsbedingungen mit Handschuhen ausgeht). Sollten die RABS-Türen geöffnet oder geschlossen bleiben? Kann man nur den RABS oder nur den Raum desinfizieren, oder müssen beide gleichzeitig besprüht werden? Es geht also darum, das Desinfektionsprogramm zu finden, mit dem der Nebel bis zu den unzugänglichsten Stellen der Linie verteilt werden kann, ohne den Kondensationspunkt im RABS zu erreichen (was die Behandlung unwirksam machen würde), und dabei mögliche Leckagen oder die Luftdynamik des Nebels zu berücksichtigen.

Geräteplatzierung



Foto 2: Ansicht des RABS bei geschlossenen Türen

Geräteplatzierung



Foto 3: Blick ins Innere des RABS

Es ist eine Weiterentwicklung der Zyklen vorgesehen, um das Desinfektionsprotokoll und dessen Wirksamkeit zu optimieren. Dabei werden folgende Parameter geändert:

- Anzahl und Positionierung der Phileas®-Geräte
- Volumen des verteilten Biozids O2SAFE 7.4
- Kontaktzeit

Um die Wirksamkeit der Diffusion zu bewerten und zu Informationszwecken wurden während einer VOD biologische Indikatoren von *Geobacillus stearothermophilus* an 25 Stellen im RABS, sowohl auf der Linie als auch auf den Geräten, angebracht (Abbildung 2). An jedem Punkt sowie im Raum um die RABS herum wurden ebenfalls chemische Indikatoren angebracht, um die gleichmäßige Verteilung des Nebels zu überprüfen: Dabei handelt es sich um kleine Papierstreifen mit einem reaktiven Bereich, der sich in Gegenwart von H_2O_2 in einer Konzentration von 0-100 ppm blau färbt.

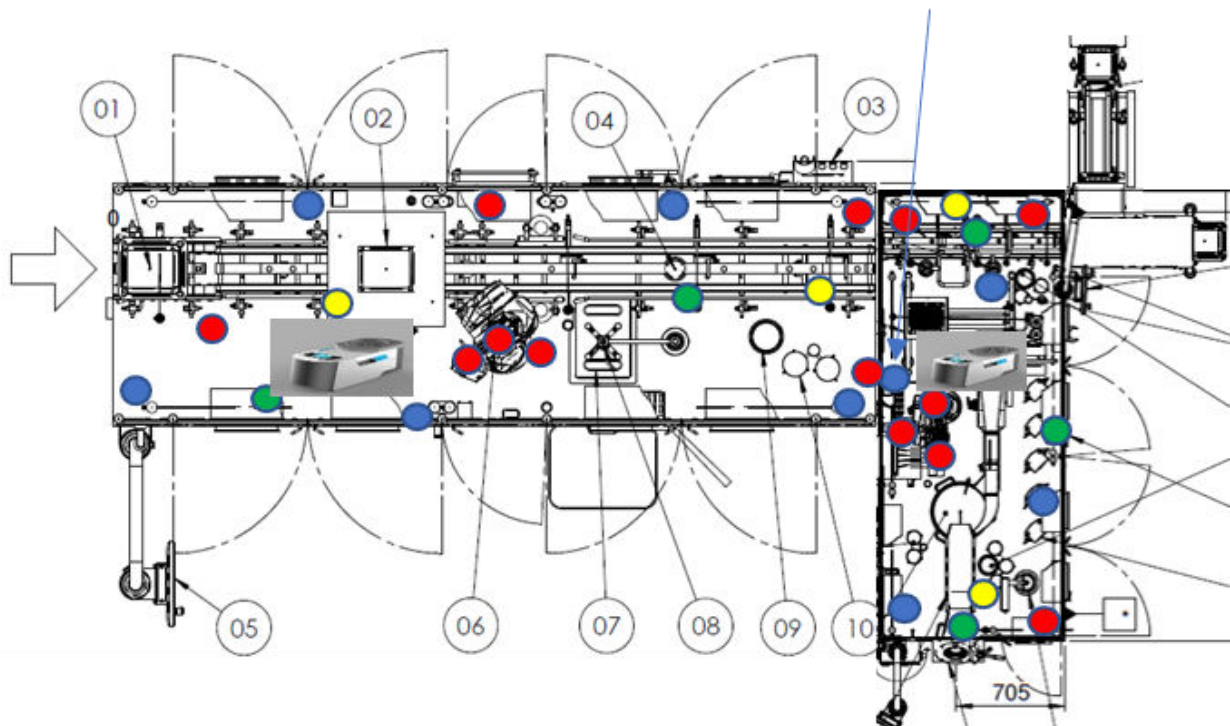


Abbildung 2: Plan der RABS mit den 25 Punkten, an denen die chemischen und biologischen Indikatoren angebracht sind

Die biologischen Indikatoren (BI oder Bioindikatoren) sind kleine Edelstahlstreifen, die mit einer bekannten Population des Stammes ATCC 12980 von *Geobacillus stearothermophilus* beimpft sind, der üblicherweise durch H_2O_2 dekontaminiert wird. Hier wurden Triscale-Streifen (3 Streifen mit $\log_{10}$ 4, 5 und 6 befinden sich im selben Umschlag, siehe Abbildung 3) gegenüber Streifen mit dem gleichen log-Wert in Dreifachausführung bevorzugt, um die Wirksamkeit der Desinfektion bewerten und gegebenenfalls die Notwendigkeit einer Verbesserung des Protokolls erkennen zu können.

Nach der VOD werden die Coupons wieder eingesammelt und in ein Kulturmediumröhrchen gegeben, das 7 Tage lang bei einer Temperatur von 55-60 °C inkubiert wird. Eine sich entwickelnde Restpopulation von Sporen führt zu einer Verfärbung des Röhrchens: Die kolorimetrische Messung wird 7 Tage lang täglich durchgeführt.



Abbildung 3: Umschlag mit biologischen Indikatoren mit drei Sporenproben von *Geobacillus stearothermophilus* mit Populationen von 4 log₁₀, 5 log₁₀, 6 log₁₀. Rechts: Bouillonröhrchen nach 7 Tagen Inkubation bei 55-60 °C: violett = kein Bakterienwachstum, gelb = Bakterienwachstum (positive Kontrolle).

Die für diese VOD festgelegten Akzeptanzkriterien sind:

- Chemische Indikatoren in allen Punkten gefärbt
- Konforme Berichte über die Diffusion der Phileas®-Geräte für jeden Bereich und jedes Gerät (die Menge des diffundierten Biozids wird mit einem Gewichtssensor unter dem Biozidbehälter gemessen)
- Voraussetzungen vor Beginn der VOD erfüllt und unterzeichnet (Positionierung der Geräte und Indikatoren, Abschaltung der Klimaanlage, Temperatur- und Luftfeuchtigkeitsbedingungen usw.)

Die biologischen Indikatoren wurden hier zu Informationszwecken platziert, aber wenn die Methode validiert werden sollte, wäre das Ziel eine Reduzierung der Sporen um 6log₁₀.

5. Ergebnisse & Diskussion

Die Akzeptanzkriterien sind erfüllt. In allen Fällen sind die chemischen Indikatoren gefärbt, was eine gute Verteilung des Nebels im gesamten Volumen des RABS sowie im angrenzenden Bereich zeigt. Die quantitativen Ergebnisse der Bioindikatoren entsprechen einer Desinfektion von $6 \log_{10}$.

Das gewählte Protokoll ermöglicht es, in weniger als 6 Stunden das gesamte Innere des RABS an allen Punkten in Abbildung 2 sowie den umgebenden Raum (keine IB im Raum) mit $6 \log_{10}$ zu dekontaminieren. Es sei daran erinnert, dass eine Validierung dieses Protokolls drei aufeinanderfolgende VOD-Durchläufe erfordern würde, die den erwarteten Ergebnissen entsprechen.

Der kritische Parameter ist hier weniger die Menge des versprühten Biozids (bei einem RABS ist der Unterschied unerheblich) oder die Gesamtzeit (keine starken Einschränkungen in diesem Bereich). Hingegen wurden die Dynamik, der von jedem Gerät erzeugten Nebelausbreitung und die Kontaktzeit genau untersucht.

Diese Ergebnisse sind für das Team vor Ort sehr ermutigend.

In Bezug auf die operative Umsetzung sind die ersten Beobachtungen des Teams wie folgt:

- **Einfache Umsetzung:** Die Installation der Phileas®-Geräte erfolgte viel schneller als erwartet, es war kein zusätzliches Material (Ventilator, Katalysator usw.) erforderlich. Abdichtung der Öffnungen: minimal (sowohl für Räume als auch für Geräte)
- **Zuverlässigkeit der Verteilung:** keine Verstopfung der Düsen, gleichmäßige Verteilung über die Zeit dank Zentrifugation,
- **Sicherheit:** Fernstart dank der Anwendung MyPhileas (geprüft gemäß Anhang 11 und 21CFR Part11) mit möglicher Verzögerungszeit (siehe Foto 2, Start per Computer).
- **Rückverfolgbarkeit:** Ausbreitungsbericht jedes Phileas®-Geräts als PDF-Download mit Angabe der Konformität des Zyklus (ausgebrachte Biozidmenge im Verhältnis zur theoretischen Menge dank integriertem Gewichtssensor).

Am Ende des gesamten „Reinigungsvorgangs“ einschließlich der Luftdekontamination zeigte die Umweltüberwachung (415 Tupfer & Kontaktboxen) keine Kolonien, keine Bakteriensporen und keinen Schimmel: weder im RABS noch im Abfüllraum sowie in den angrenzenden Räumen, die ebenfalls behandelt worden waren.

Eine schnelle Bewertung der Ressourcen, der Dauer und der Kosten im Zusammenhang mit dem in Kapitel 1 beschriebenen Protokoll zur „Endreinigung“ nach den Arbeiten ergibt, dass pro Desinfektionsdurchgang 6 Personen für 10 Stunden für den behandelten Bereich benötigt werden, gefolgt von einem Team von 3 Umweltprobenehmern für 8 Stunden. Hinzu kommen etwa 25 Stunden für die Auswertung der Proben aus den 3 Durchläufen im mikrobiologischen Labor.

Da das Ziel der zusätzlichen Luft vor allem darin bestand, nach Abschluss der Arbeiten die Wiederherstellung validierter Bedingungen in dem Bereich sicherzustellen und dabei auch schwer zugängliche Bereiche zu erreichen, die einer manuellen Desinfektion möglicherweise nicht unterzogen werden konnten, wurde keine Messung der Keimbelastung nach den Reinigungsschritten, d. h. vor dieser Luft und nach dieser Dekontamination, verlangt. Auch wenn es nicht möglich ist, den individuellen Beitrag dieser Stufe der Luft-Biokontamination konkret zu schätzen, unterstreicht das hervorragende Ergebnis, das für das Protokoll insgesamt erzielt wurde, dennoch die Wirksamkeit der gesamten Behandlung.

Nun stellt sich die Frage nach einer Qualifizierung dieser Behandlung, um die industrielle Optimierung der „Entleerungsvorgänge“ weiter voranzutreiben, indem ein oder mehrere manuelle Desinfektionsdurchgänge, die üblicherweise durchgeführt werden, durch eine Luft-Biokontamination ersetzt werden.

Eine weitere Optimierung des Einsatzes dieser Biodekontamination besteht darin, die optimalen Belüftungsbedingungen nach der VOD-Behandlung zu bestimmen, um die Zeit bis zur Wiederzugänglichkeit der Produktionsbereiche ohne persönlichen Atemschutz zu verkürzen.

6. Schlussfolgerung

Die automatisierte Desinfektionsmethode mit der Phileas®- und O2SAFE®-Technologie ermöglicht die Desinfektion aller Innenflächen eines relativ stark belasteten RABS mit einer Wirksamkeit von $6 \log_{10}$ *Geobacillus stearothermophilus* sowie des an das RABS angrenzenden Bereichs.

Diese Methode hat sich in zahlreichen Anwendungsfällen bewährt und kann mit der manuellen Desinfektion und ihren Einschränkungen verglichen werden: Probleme bei der Zugänglichkeit der Oberflächen, Dauer der Anwendungen, Einsatz zahlreicher Ressourcen, Befähigung des Personals, Reproduzierbarkeit in Verbindung mit Variabilität, Überprüfung der Wirksamkeit durch umfangreiche Überwachungspläne usw.

Die automatisierte VOD wird für umfangreiche Anwendungen eingesetzt: Inkubatoren, Schleusen, Isolatoren, RABS, Räume, Flure, ganze Bereiche: von 150 l bis 1.500 m³. Diese Plug-and-Play-Lösung ist flexibel und einfach zu implementieren, nicht korrosiv und für die Bediener unbedenklich, was Phileas® mit O2SAFE® betrifft. Die Voraussetzungen sind begrenzt: eine Anfangstemperatur zwischen 15 und 30 °C und eine relative Luftfeuchtigkeit zwischen 30 und 75 %.

Die automatisierte VOD ist umso flexibler, je weiter die Luftbehandlungszentralen des Raums und der RABS voneinander entfernt sind. Eine Umgestaltung des Bereichs oder der Schleuse kann eine gute Gelegenheit sein, diese Optimierung zu prüfen. Dennoch lassen sich selbst in einem klassischen ZAC-Design mobile oder feste Phileas®-Einheiten mit minimalen Anpassungen integrieren.

Die Entwicklung der gesetzlichen Anforderungen, wie beispielsweise in Anhang 1 der europäischen GMP, und die Notwendigkeit industrieller Leistungsfähigkeit werden zweifellos die Integration von Methoden wie der biologischen Dekontamination von Oberflächen in der Luft in die Desinfektionsverfahren nach Arbeiten, nach Abweichungen oder bei Tendenzen, die in den Ergebnissen der Umgebungsüberwachung festgestellt wurden, oder sogar routinemäßig (nach einer Abfüllkampagne unter RABS oder bei der Einführung von Material in den aseptischen Bereich in Schleusen usw.) beschleunigen, um die Qualität der Produkte und die Sicherheit der Patienten dauerhaft zu gewährleisten.

Referenzen:

- Anhang 1 der europäischen GMP: Herstellung steriler Arzneimittel, gültige Fassung
- Anhang A1 der Norm EN 17 272, v2020: Methode zur Desinfektion über die Luft durch automatisierte Verfahren
- Anhang 11 der EU-GMP und US-Text 21 CFR Part 11: Computergestützte Systeme

Weitere Informationen:

cgourraud@devea-environnement.com