

Qualitätskontrollen • Beratungen • Schulungen



schnell und zuverlässig



Mikrobiologisches Monitoring im Reinraum



14. Mai 2025

Qualitätsforum Reinraum in Frankfurt

BAV Institut

Referent: Dr. Bernhard Fellenberg

Grundlagen und Konzeption eines Monitorings

Probenahmestellen, Frequenzen, Grenzwerte

Umsetzung in die Praxis

Einige relevante Regelwerke (sterile und nicht-sterile Herstellung)

- EU-GMP-Leitfaden, Annex 1
- DIN EN ISO 13408-1:2015-12, DIN EN ISO 14644-1:2016-06, DIN EN ISO 14698-1:2004-04
- FDA Aseptic Guide
- USP-Kapitel <1115> und <1116>
- PDA Technical Report 13 und 67
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellverordnung (AMWHV)
- Aide mémoire 07120604

Grundlagen - Reinraumklassen



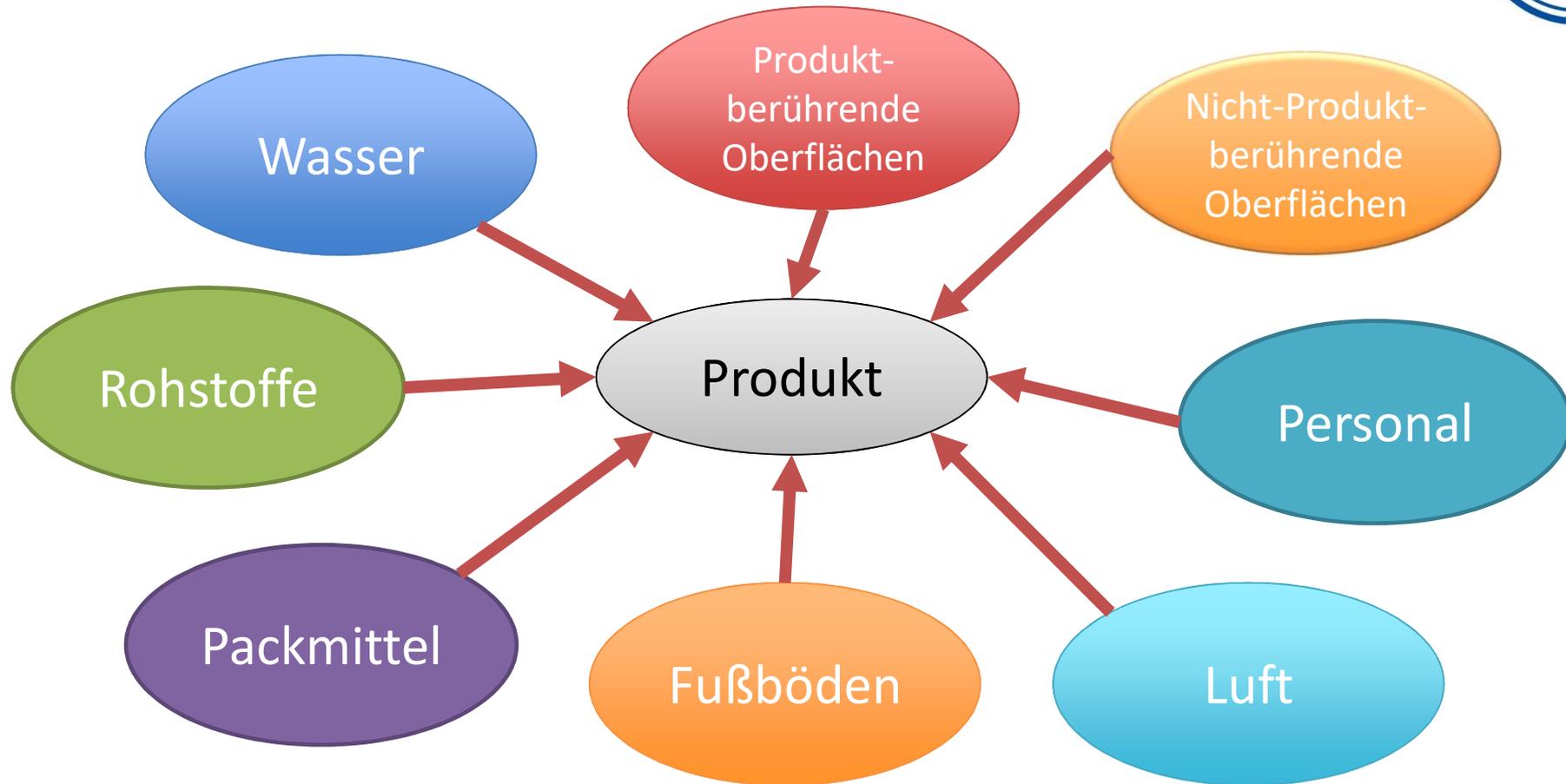
Reinraumklassen

Klasse	
A*	Sterilpräparate (aseptische Herstellung und Abfüllung)
B*	Sterilpräparate (Umgebungsbereich von Räumen mit A)
C*	Vorbereitung Sterilpräparate (Einwaage, Lösungsherstellung mit anschließender Sterilfiltration)
D*	Vorbereitung Sterilpräparate Aerosolpräparate zur Inhalation
E**	Herstellung von Cremes, Salben, Liquida
F**	Herstellung von Tabletten, Kapseln, Dragees

* EU-GMP-Leitfaden, Annex 1

** Gängige Empfehlung – keine offizielle Vorgabe

Grundlagen - Kontaminationsquellen



Grundlagen - Folgen von Hygienefehlern

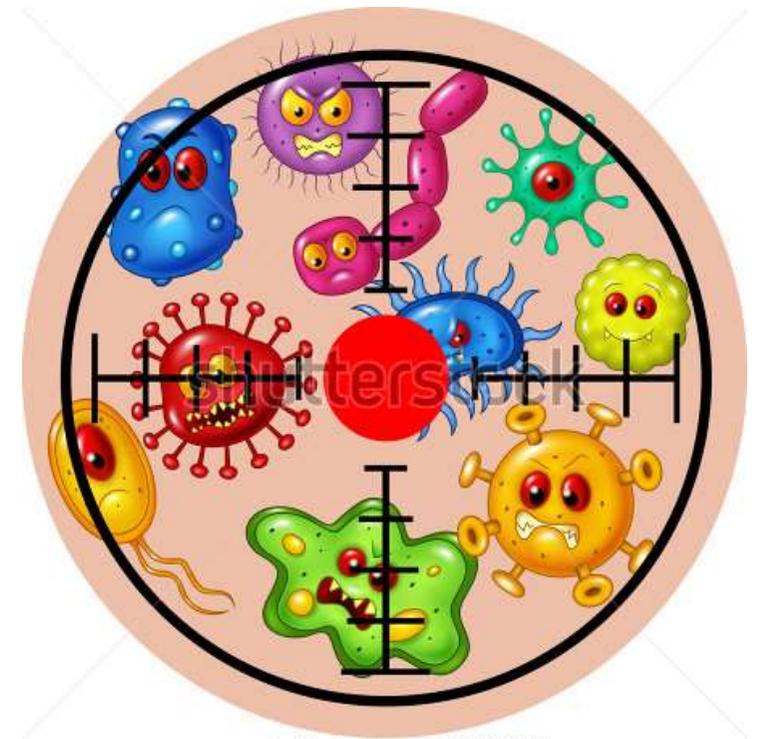


- OOT – OOS Ergebnisse
- Gesundheitsgefährdung der Verbraucher
- Reklamationen
- wirtschaftliche Konsequenzen
- Verlust von Kunden und Image

Grundlagen - Warum benötige ich ein Monitoring?



- Regulatorische Vorgabe (CCS)
- Überprüfung von Raumqualität, Personal, der Einhaltung der Hygieneregeln am Standort
- präventiv agieren
- Ursachenforschung bei OOT – OOS

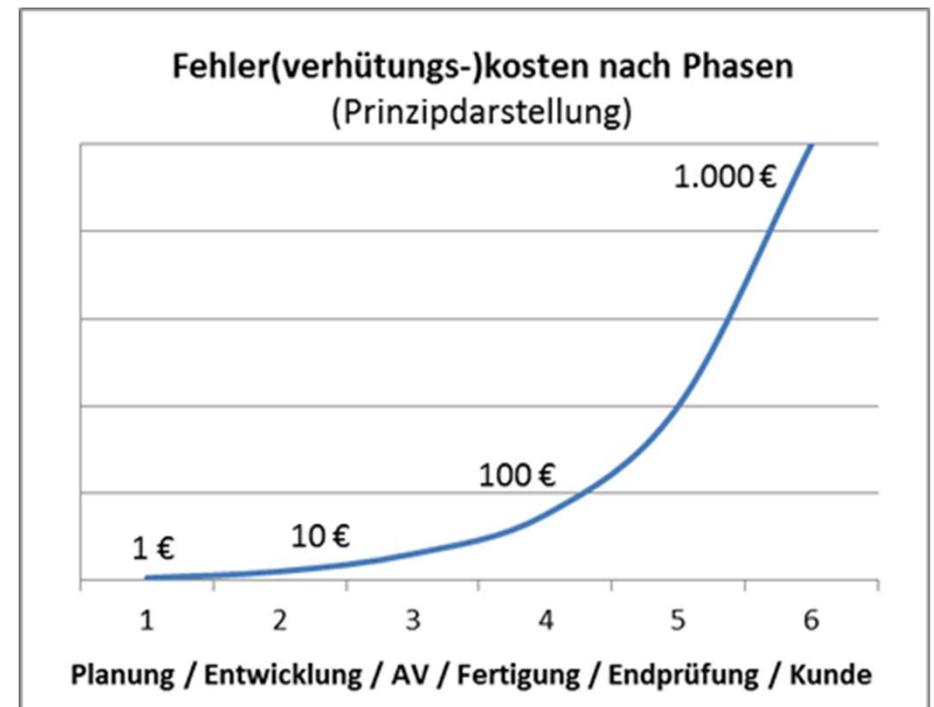


Grundlagen - Warum benötige ich ein Monitoring?



Je früher die Gefährdung festgestellt wird

- umso früher kann reagiert werden
- umso geringer sind die Kosten



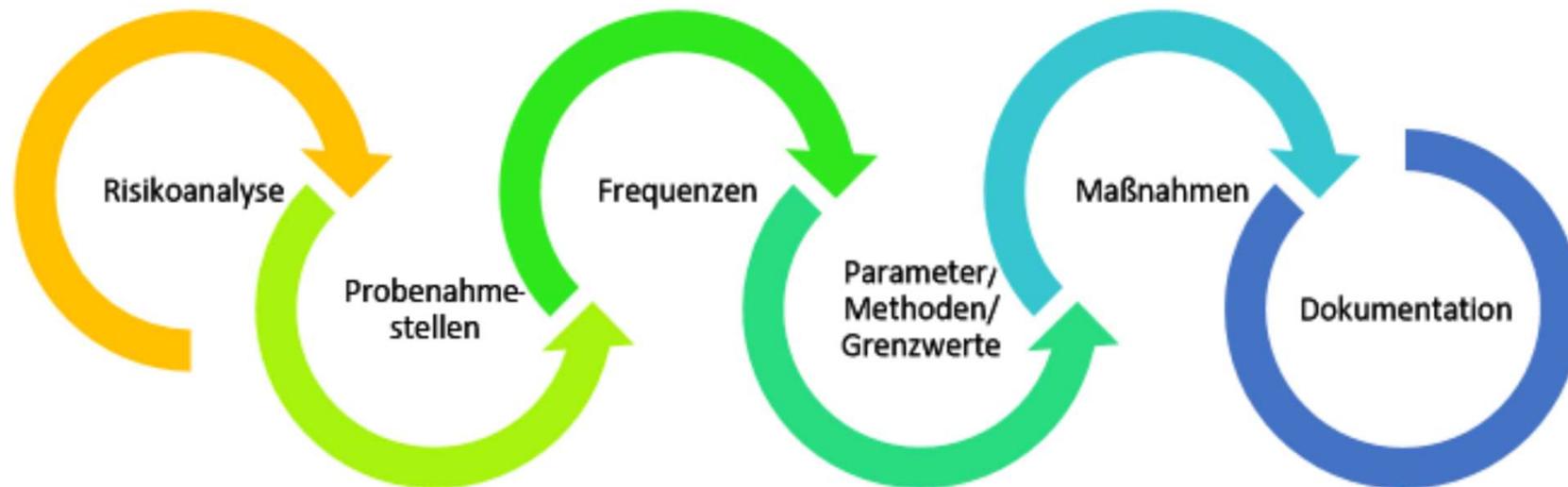
Konzeption des Monitorings



Konzeption - Bereiche eines Monitorings



Konzeption - Aufbau eines Monitorings



Betrachtung **aller Produktionsstufen:**

- Lagerung / Herstellung von Halbfertigware / Abfüllung
- gibt es schon Erfahrungswerte ?

Ziel: Erstellung eines **geeignetes** Monitoringkonzepts

- aus Erfahrungen und Kenntnissen über Rohstoffe, Herstellung, Abfüllung, Endprodukte und Reklamationen

Umsetzung - Probenahmestellen



- Vor Ort Begehung
- Prozesse genau betrachten
- Messstellen je nach Risiko festlegen



- Stellen mit direktem Produktkontakt

Umsetzung - Frequenz



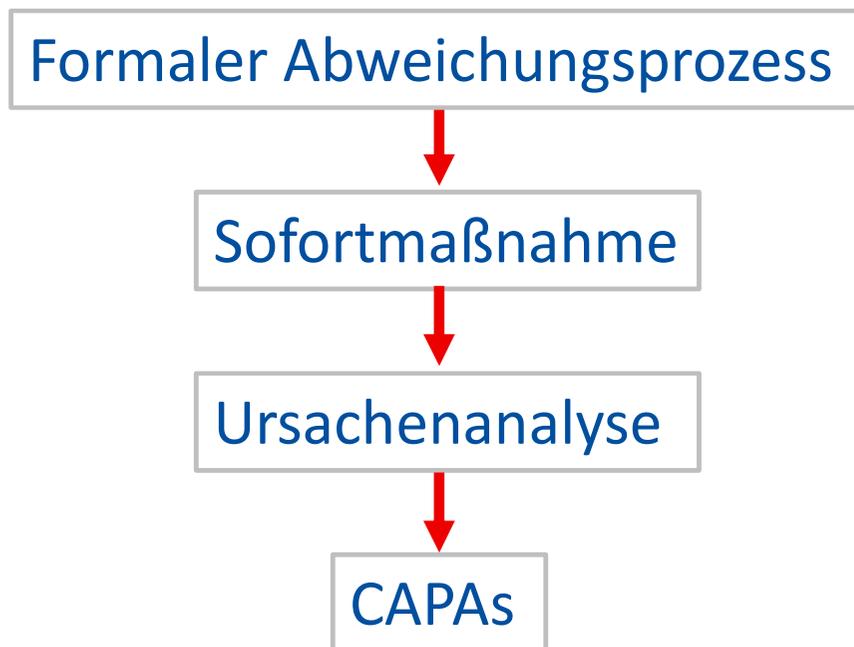
- Festlegung für jede Probenahmestelle/Bereich
- risikobasiert, auch hinsichtlich Anfälligkeit der Produkte
- Anpassung bei
 - erhöhten Ergebnissen
 - aktuellen Gegebenheiten

- Festlegung von Untersuchungsparametern
- Festlegung von Methoden
- Festlegung geeigneter Grenzwerte

Wichtig:

Anforderungen an das Endprodukt sind zu berücksichtigen

Anpassung an interne Erfahrungswerte



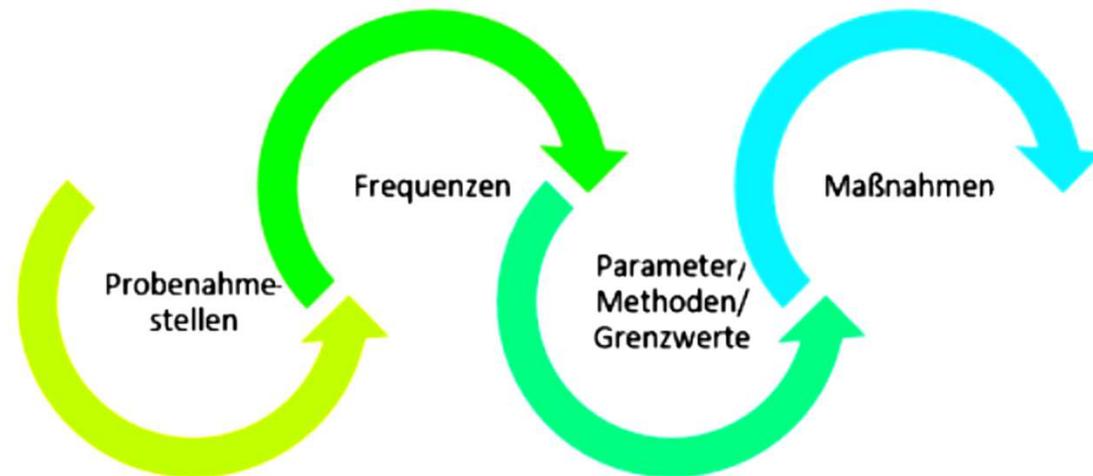
Maßnahmen bei Überschreitungen



- Überprüfung, ob Sekundär-Kontamination vorliegt
- Produktionsprotokolle sichten
- eine oder mehrere Nachkontrollen der betroffenen Stelle
- Identifizierung der Mikroorganismen -> Risikobewertung
- Trending über relevante Zeitspanne
- Definition von CAPAs

Umsetzung - Dokumentation

- In Arbeitsvorschriften muss Folgendes festgelegt sein:
 - Probenahmestellen
 - Frequenzen
 - Parameter
 - Methoden
 - Grenzwerte
 - Maßnahmen
- Personal muss geschult sein



Systematische Ergebniserfassung

- Ergebnisse kontinuierlich verfolgen
 - mind. 1x jährlich Trendanalyse
-
- Monitoring kann jederzeit transparent dargestellt werden
 - Tendenzen werden frühzeitig festgestellt

Umsetzung- Beispiele Monitoringprogramm



Bereich	Messstelle	Frequenz	Methode	Parameter und interne Grenzwerte	Maßnahmen bei überhöhten Ergebnissen
Oberfläche produktberührend	Abfüllnadel	1/Monat	Abstrichverfahren	GKZ/ H&S: Richtwert: 5 KBE/ 10cm ² Warnwert: 10 KBE/ 10cm ² im betriebenen Raum (Ph.Ind. 72, Nr. 5 2010, Seyfarth)	-Nachkontrolle -evtl. Reinigung & Desinfektion -Identifizierung -Bei 2x Überschreitung in Folge Überprüfung der Reinigungs- und Desinfektionsmethode/ Frequenz
Oberfläche nicht produktberührend	Behälteroberfläche	1/Monat	Abklatschverfahren	GKZ/ H&S: Richtwert: 50 KBE/ 25cm ² Warnwert: 100 KBE/ 25cm ² im betriebenen Raum (Ph.Ind. 72, Nr. 5 2010, Seyfarth)	-Nachkontrolle -evtl. Reinigung und Desinfektion -Identifizierung -Bei 3x Überschreitung in Folge Überprüfung der Reinigungs- und Desinfektionsmethode/ Frequenz

Umsetzung- Beispiele Monitoringprogramm



Bereich	Messtelle	Frequenz	Methode	Parameter und interne Grenzwerte	Maßnahmen bei überhöhten Ergebnissen
Wasser	Wasser-eingang	1x täglich bis 1x wöchent-lich	Ph.-Eur.	GKZ: ≤ 100 KBE/ml (Europäische Pharmakopöe) ggf. Abwesenheit spezifischer Mikroorganismen: E.coli / 100ml	-Nachkontrolle -Identifizierung
Wasser	Point of Use	1x täglich bis 1x wöchent-lich	Ph.-Eur.	GKZ: ≤ 100 KBE/ml (Europäische Pharmakopöe) ggf. Abwesenheit spezifischer Mikroorganismen: E.coli / 100ml P. aeruginosa/ 100ml	-Nachkontrolle -Identifizierung

Umsetzung in die Praxis



Umsetzung in die Praxis - Wasser



Umsetzung in die Praxis - Wasserqualitäten



- Gereinigtes Wasser (Ph.Eur. Monographie 0008)
- Wasser zur Herstellung von Extrakten (Ph.Eur. Monographie 2249)
- Wasser für Injektionszwecke (Ph.Eur. Monographie 0169)

- Wasser in Anlehnung an die Trinkwasserverordnung (Eigenkontrolle)
- Legionellen (Sorgfaltspflicht)

Umsetzung in die Praxis - Wasserqualitäten



- Frequenzen: z.B. täglich bis wöchentlich
- Ziel: Kontrolle um Tendenzen der Biofilmbildung zu erkennen!
Gesamtbild der Wasserqualität
- Sanierungsmaßnahmen entsprechend einplanen und umsetzen!

Umsetzung in die Praxis - Wasser Grenzwerte



Parameter/Grenzwerte:

Gereinigtes Wasser als Bulk (Aqua purificata) Ph. Eur. Monografie 0008		
Gesamtzahl Kolonien bildender Einheiten	---	≤ 100 KBE / ml
Zusätzliche relevante Mikroorganismen		
Coliforme Keime (= relevante Enterobacteriaceae)	---	<1 KBE/100ml
Escherichia coli	---	<1 KBE/100ml
Pseudomonas aeruginosa	---	<1 KBE/100ml
Burkholderia cepacia Complex		<1 KBE/100ml

Umsetzung in die Praxis - Wasser Probenahme



Beispiele Wassermessstellen:

Wassereingang

Nach der Umkehrosmose

Vor/nach UV Lampe

Vorlauf

Point of Use – an Anlagen

Ringrücklauf



Umsetzung in die Praxis - Wasser Musterzug



Was möchten Sie wissen?

Status Ihrer Wasseraufbereitung/Ringleitung

oder

Status des Wassers wie es verwendet wird

Status Ihrer Wasseraufbereitung/Ringleitung

Probenahme:

- Musterzugshahn abflammen oder desinfizieren
- Vorlauf lassen (5-10 l)
- Aus laufendem Strahl Probe in sterilen Becher füllen
- Musterzugshahn desinfizieren (Wasser verdrängen)

Umsetzung in die Praxis - Wasser Musterzug



Status des Wassers wie es verwendet wird

Probenahme:

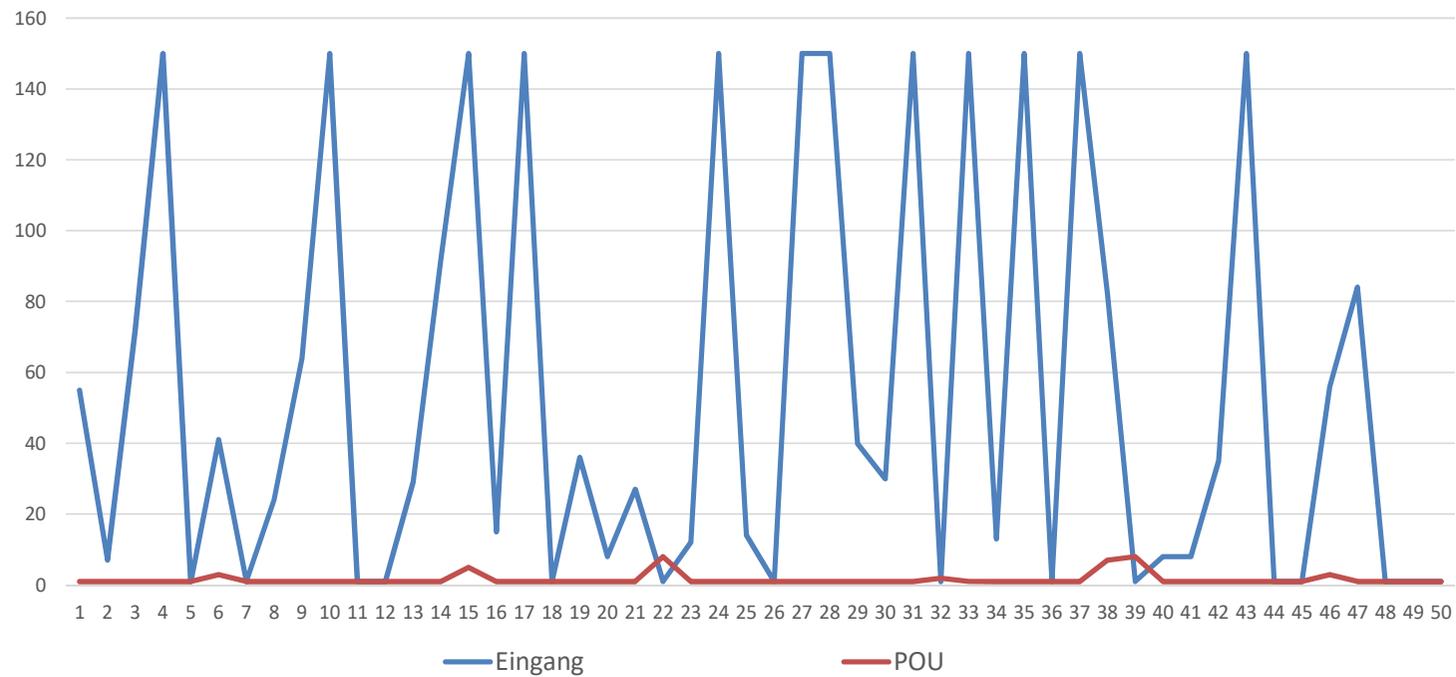
- Musterzugshahn **nicht** desinfizieren/abflammen
- Falls Wasser über Schlauch dosiert wird diesen dran lassen
- **KEINEN** Vorlauf lassen
- Aus laufendem Strahl Probe in sterilen Becher füllen

Umsetzung in die Praxis - Wasser



KW	Eingang	POU
1	22	1
2	27	5
3	55	1
4	7	1
5	72	1
6	150	1
7	1	1
8	41	3
9	1	1
10	24	1
11	64	1
12	150	1
13	1	1
14	1	1
15	29	1
16	92	1
17	150	5
18	15	1
19	150	1
20	1	1
21	36	1
22	8	1
23	27	1

Wasser - Monitoring über ein Jahr



Umsetzung in die Praxis - Oberflächen



Umsetzung in die Praxis - Oberflächen



- dient der Überprüfung von Reinigungs- und Desinfektionserfolgen
- gezielte/punktuelle Überprüfung möglicher Schwachstellen im System
- Personalhygiene

Produktberührende
Oberflächen

Nicht
Produktberührende
Oberflächen

Produktberührend

Besonders kritische Stellen:

- Reinigung und Desinfektion möglicherweise nicht ausreichend
- konstruktionsbedingt keine glatte, leicht zu reinigende Oberfläche

Umsetzung in die Praxis - Oberflächen



Beispiele Messstellen produktberührende Oberflächen:

Rohrleitungen, Schläuche

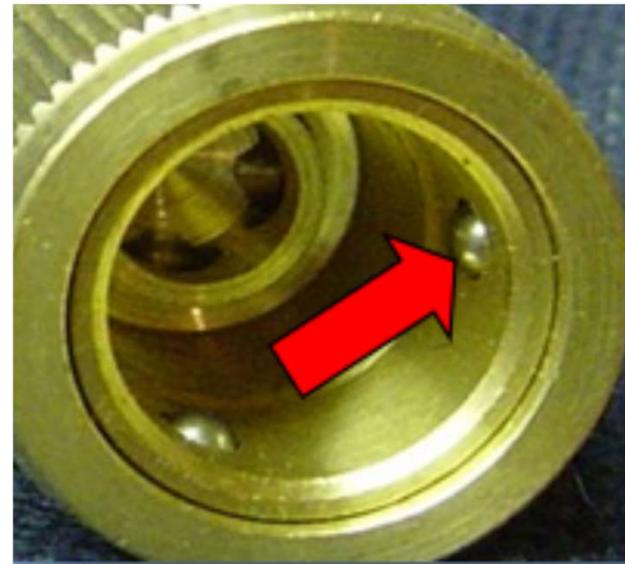
Dichtungen, Ventile

Trichter, Ein- und Auslass von Behältern

Mannlochdeckel

Abfüllnadeln

Kleinteile wie z.B. Kellen, Probenahmebesteck, Bürsten



Nicht produktberührend

- Gefährdung Produkt, abhängig wie „offen“ die Produktion/Abfüllung ist
- Stellen wählen im unmittelbaren Umfeld des Produktes bzw. Vorstufen
- Oberflächen die häufig vom Personal angefasst werden

Beispiele Messstellen nicht produktberührende Oberflächen

Behälteroberflächen

Wände

Waschbecken

Türgriffe

Regale und Tische zur Ablage von Kleinteilen



Umsetzung in die Praxis - Oberflächen

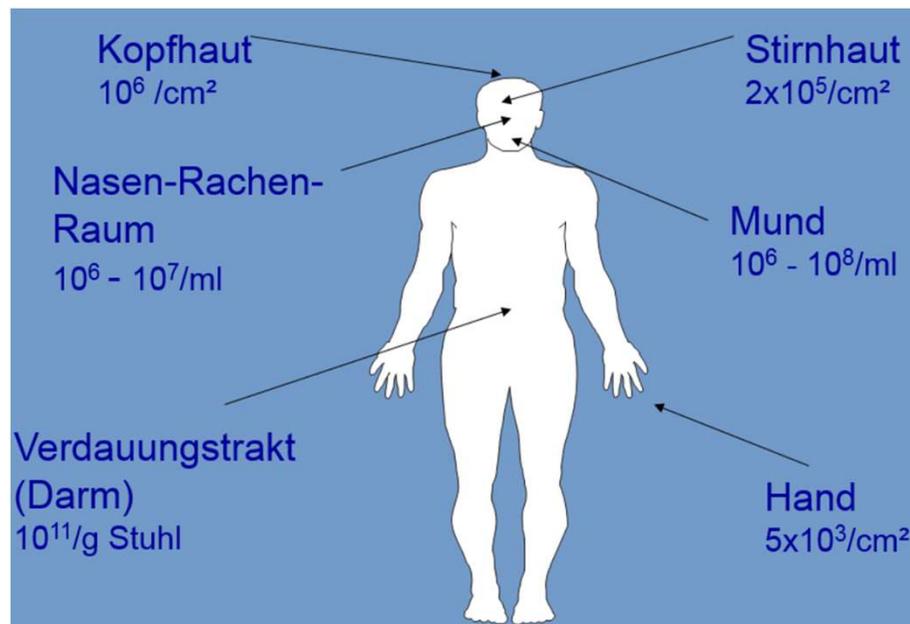


- Frequenzen: z.B. monatlich oder quartalsweise
- Parameter und Grenzwerte

	Richtwert	Grenzwert
nicht produktberührend	50 KBE/25 cm ²	100 KBE/25 cm ²
produktberührend	5 KBE/25 cm ²	10 KBE/25 cm ²

Quelle: (Ph. Ind. 72, Nr. 5 2010, Seyfarth)

Umsetzung in die Praxis - Personalhygiene



- Abstrich- oder Abklatschproben von den Händen und/oder der Arbeitskleidung
 - dienen der Kontrolle der Personalhygiene
 - sowie der Sensibilisierung des Personals hinsichtlich dieser Thematik
- Parameter und Beurteilungskriterien
 - Abhängigkeit von Hygieneanforderungen des jeweiligen Betriebes
 - durch regelmäßige Kontrollen können Erfahrungsdaten gesammelt werden
 - Erfahrungsdaten Grundlage für die Ermittlung von Richt- und Warnwerten
- Frequenz: z.B. monatlich oder quartalsweise

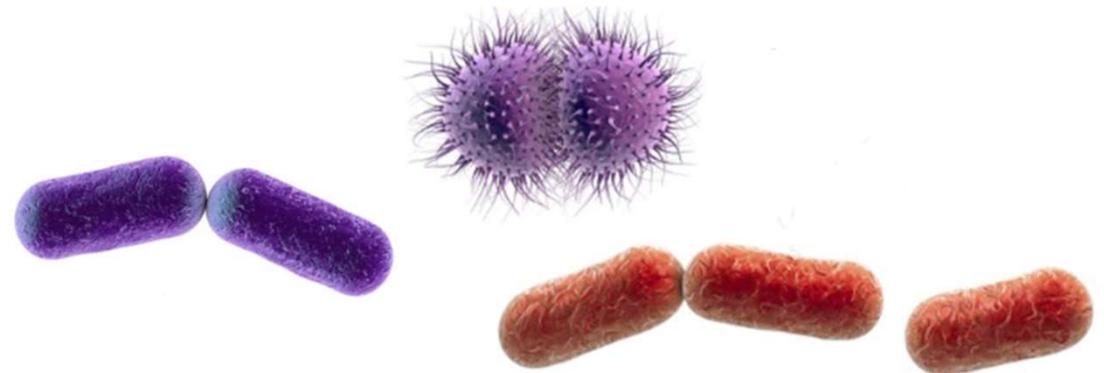
Umsetzung in die Praxis - Luft



Umsetzung in die Praxis - Luftkeimmessung



- dient dazu Einfluss der Luft einschätzen zu können
- Schwerpunkt liegt in der unmittelbaren Umgebung des Produkts
- Bereichen an denen das Produkt direkt mit der Luft Kontakt hat
- Druckluft sollte ebenfalls mit in das Monitoring integriert werden



Umsetzung in die Praxis - Luftkeimmessung



Beispiele Messstellen Luft:

bei der Probenahme von Rohstoffen

neben offenen Rühr- bzw. Lagerbehälter

neben Abfülldüsen

neben Transportbänder (offene Packmittel)

Spülräume

bei Zuluft Schächten

Druckluft



Umsetzung in die Praxis - Luftkeimmessung



- Frequenzen: z.B. quartalsweise
- Parameter und Grenzwerte

Impaktionsverfahren (KBE/1m ³ Luft)	Richtwert	Grenzwert
Bereich mit Anforderung D	100	200
Bereich mit Anforderung E	200	400
Bereich mit Anforderung F	500	1000

Quelle: (Ph.Ind. 72, Nr. 5, 2010, Seyfarth)

Sedimentation	Richtwert	Grenzwert
Bereich mit Anforderung D	-	100

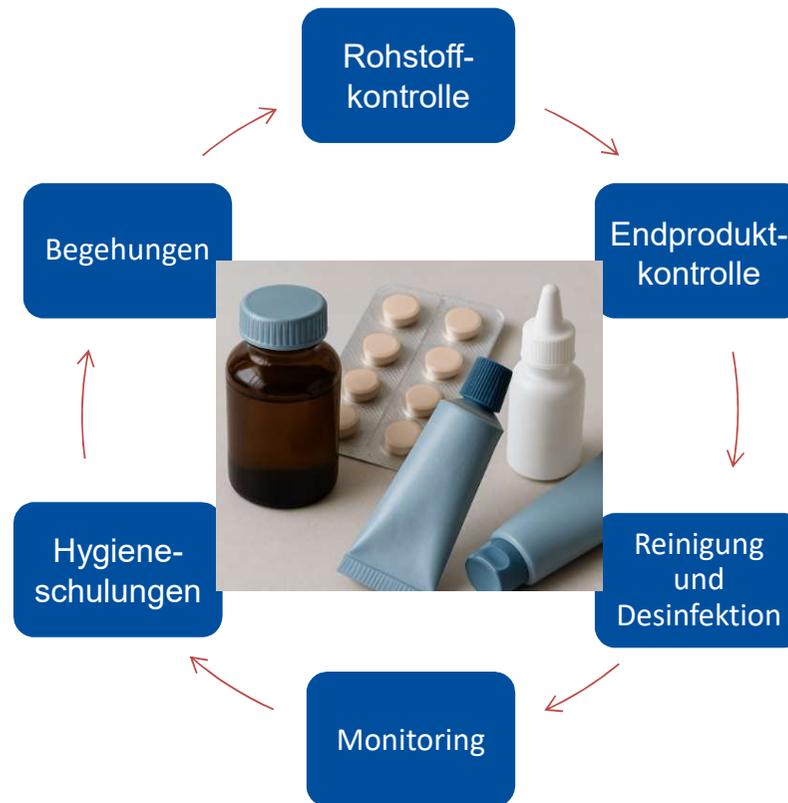
Quelle: DIN EN ISO 14698-2004

- ✓ Die ersten Schritte für ein Umgebungsmonitoring sind getan
- ✓ Daten können über gewisse Zeit gesammelt werden
- Erleichterte Ursachenforschung bei Abweichungen
- Produktion wird dadurch transparenter
- Status des Produktionsumfeldes bekannt

Wichtig:

- Daten nicht nur sammeln
- Daten für sich nutzen
- Aufrechterhaltung des Monitoringprogramms
- an aktuelle Änderungen im Produktionsalltag anpassen

Gesamtkonzept



Vielen Dank



Dr. Bernhard Fellenberg
Bernhard.Fellenberg@bav-institut.de
Tel. 0049 781 96 947 194

www.bav-institut.de
www.tentamus.com

