

DIN EN 17141

ICS 13.040.35

Ersatz für
DIN EN ISO 14698-1:2004-04,
DIN EN ISO 14698-2:2004-02 und
DIN EN ISO 14698-2
Berichtigung 1:2010-07

**Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche –
Biokontaminationskontrolle;
Deutsche Fassung EN 17141:2020**

Cleanrooms and associated controlled environments –
Biocontamination control;
German version EN 17141:2020

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés –
Maîtrise de la biocontamination;
Version allemande EN 17141:2020

Gesamtumfang 62 Seiten

DIN-Normenausschuss Heiz- und Raumluftechnik sowie deren Sicherheit (NHRS)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN 17141:2020) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 243 „Reinraumtechnologie“ erarbeitet, dessen Sekretariat von BSI (Vereinigtes Königreich) gehalten wird.

Für die deutsche Mitarbeit ist der Arbeitsausschuss NA 041-02-21 AA „Reinraumtechnik (SpA CEN/TC 243 und ISO/TC 209)“ im DIN-Normenausschuss Heiz- und Raumluftechnik sowie deren Sicherheit (NHRS) verantwortlich.

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Für die in diesem Dokument zitierten internationalen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 9000	siehe	DIN EN ISO 9000
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 11139:2018	siehe	DIN EN ISO 11139:2019-05

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 14698-1:2004-04, DIN EN ISO 14698-2:2004-02 und DIN EN ISO 14698-2 Berichtigung 1:2010-07 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Anpassung an EU GMP Annex 1;
- b) Anpassung der Anforderungen an verschiedene Anwendungsgebiete;
- c) Beschränkung des Anwendungsbereichs auf lebensfähige mikrobiologische Kontamination;
- d) Überarbeitung der Messtechnik;
- e) Einführung von Handlungsanweisungen in Form von Checklisten, Flussdiagramme und teilweise Warn- und Aktionsgrenzen.

Frühere Ausgaben

DIN EN ISO 14698-1: 2004-04
DIN EN ISO 14698-2: 2004-02
DIN EN ISO 14698-2 Berichtigung 1: 2010-07

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 9000, *Qualitätsmanagementsysteme — Grundlagen und Begriffe*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11139:2019-05, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Vokabular, das bei der Sterilisation und zugehöriger Ausrüstung sowie in Prozessnormen verwendet wird (ISO 11139:2018); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 11139:2018*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Biokontaminationskontrolle

Cleanrooms and associated controlled environments —
Biocontamination control

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés —
Maîtrise de la biocontamination

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 4. November 2019 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim CEN-CENELEC-Management-Zentrum oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	8
4 Erstellung der mikrobiologischen Kontrolle	11
4.1 Allgemeines	11
4.2 Erstellung eines betrieblichen Systems der mikrobiologischen Kontrolle	11
4.3 Qualitätsattribute des Systems zur Kontrolle der mikrobiologischen Kontamination	12
4.4 Identifizierung aller potenziellen Quellen und Wege mikrobiologischer Kontamination	12
4.4.1 Allgemeines	12
4.4.2 Quellen mikrobiologischer Kontamination	13
4.4.3 Übertragungswege mikrobiologischer Kontamination	14
4.5 Risikobewertung	14
4.6 Erstellung eines umweltbezogenen Überwachungsplans	15
4.6.1 Allgemeines	15
4.6.2 Überwachungsorte	15
4.6.3 Überwachungsfrequenzen	15
4.7 Erstellen von Alarm- und Aktionsgrenzen	15
4.8 Erstellung des Dokumentationssystems	16
4.9 Ausbildung und Schulung des Personals	16
5 Demonstration der mikrobiologischen Kontrolle	16
5.1 Trendanalyse	16
5.2 Verifizierung des betrieblichen mikrobiologischen Kontrollsystems	17
5.2.1 Allgemeines	17
5.2.2 Untersuchung von Ergebnissen außerhalb der Spezifikation (en: out of specification, OOS)	17
5.2.3 Aufzeichnungen	17
5.2.4 Verfolgung der Proben	18
5.2.5 Integrität der Ergebnisse	18
5.2.6 Aufzeichnung von Daten	18
5.2.7 Datenauswertung	19
5.2.8 Trendanalyse	19
6 Mikrobiologische Messverfahren	19
6.1 Allgemeines	19
6.2 Auswahl des Probenahmeverfahrens	20
6.3 Volumetrische Luftprobenahmegeräte	20
6.4 Kulturmedien und Inkubation	21
6.5 Inkubatoren	21
Anhang A (informativ) Leitfaden für Life-Science-Pharma-/Biopharma-Anwendungen	22
A.1 Einleitung	22
A.2 Bewertung des Risikos/der Auswirkung	23
A.3 Demonstration der Kontrolle	24
Anhang B (informativ) Leitfaden für medizinische Life-Science-Geräteanwendungen	25

B.1	Einleitung	25
B.2	Risikobewertung	25
B.2.1	Allgemeines	25
B.2.2	Beispiel 1: Steril — eine finale Sterilisierung eines verpackten Produkts ist möglich	27
B.2.3	Beispiel 2: Steril — Keine finale Sterilisation möglich aufgrund der Produkteigenschaften	28
B.2.4	Beispiel 3: Nicht-sterile Produkte	28
B.3	Erstellung der mikrobiologischen Kontrolle	29
B.3.1	Mikrobiologische Kontaminationsgrenzen	29
B.3.2	Zusätzliche Erwägungen zur mikrobiologischen Kontrolle	30
B.4	Demonstration der mikrobiologischen Kontrolle.....	30
B.4.1	Zählung als Teil der Messverfahren (Abschnitt 6).....	30
B.4.2	Methoden für die Probenahme.....	30
B.4.3	Umweltbezogener mikrobiologischer (EM) Überwachungsplan	31
B.5	Andere informative Anhänge für medizinische Geräteanwendungen	33
Anhang C (informativ) Anleitung für Gesundheitswesen-/Klinikanwendungen		34
C.1	Einleitung	34
C.2	Erstellung der Kontrolle in einer Gesundheitswesen-/Krankenhausanwendung	34
C.3	Risikobewertung für Operationssaal- und Krankenhausanwendungen	35
Anhang D (informativ) Anleitung für Lebensmittelanwendungen		36
D.1	Einleitung	36
D.2	Erstellung der mikrobiologischen Kontrolle	37
D.3	Mikrobiologische Reinheitsgrade für die Überwachung.....	38
D.4	Demonstration der mikrobiologischen Kontrolle.....	39
D.5	Beispiel für die Lebensmittelherstellung.....	39
Anhang E (informativ) Leitfaden zu kulturbasierten mikrobiologischen Messverfahren und der Verifizierung des Probenahmeegeräts		41
E.1	Allgemeines	41
E.2	Luftprobenahme	41
E.2.1	Volumetrische Luftprobenahmeegeräte.....	41
E.2.2	Sedimentationsplatten	43
E.3	Oberflächenprobenahme	44
E.3.1	Allgemeines	44
E.3.2	Kontaktplatten und -streifen	44
E.3.3	Abstrichtupfer und Schwämme.....	44
E.4	Mikrobiologische Wachstumsmedien	45
E.4.1	Allgemeines	45
E.4.2	Eignung von Medien (Sterilität und Fähigkeit zur Wachstumsförderung)	45
E.4.3	Dehydrierung des Mediums	45
E.4.4	Hemmung durch Desinfektionsmitteln auf Medien	45
E.4.5	Platteninkubation	46
E.5	Validierung von Luftprobenahmeegeräten.....	46
E.5.1	Allgemeines	46
E.5.2	Physikalische Sammlungseffizienz	46
E.5.3	Biologische Sammlungseffizienz.....	47
E.6	Experimentelles Verfahren.....	47
E.6.1	Aerosolkammermethode.....	47
E.6.2	Vereinfachtes Laborverfahren	50
E.6.3	Inkubation.....	50
E.6.4	Berechnung der Sammlungseffizienz aus den Prüfergebnissen.....	51
E.6.5	Erneute Validierung des Luftprobenahmeegeräts.....	51
Anhang F (informativ) Schnelle mikrobiologische Verfahren (RMM) und alternative mikrobiologische Echtzeit-Nachweisverfahren (AMM)		52
F.1	Allgemeines	52

F.2	Implementierung von RMM und AMM.....	52
F.3	Validierung von RMM und AMM.....	53
F.3.1	Allgemeines	53
F.3.2	Erwägungen zu Abnahmekriterien.....	54
F.3.3	Erwägungen zur Durchführung der Verifizierungsprüfung.....	54
F.4	Aktions- und Alarmgrenzen.....	54
F.4.1	Festlegung von Aktions- und Alarmgrenzen	54
F.4.2	Ergebnis außerhalb der Aktions- und Alarmgrenzen.....	54
	Literaturhinweise.....	55

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (EN 17141:2020) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 243 „Reinraumtechnologie“ erarbeitet, dessen Sekretariat von BSI gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Februar 2021, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Februar 2021 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 14698-1:2003, EN ISO 14698-2:2003 und EN ISO 14698-2:2003/AC:2006.

Entsprechend der CEN-CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die Republik Nordmazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Einleitung

Auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche werden genutzt, um mikrobiologische Kontamination zu kontrollieren und zu begrenzen, wenn ein Risiko für die Produktqualität, den Patienten oder den Verbraucher besteht.

In diesem Dokument wird der Begriff „auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche“ für Reinräume, reine Bereiche, kontrollierte Bereiche, reine Flächen und reine Räume verwendet.

Dieses Dokument bietet eine Anleitung zu besten Praktiken für die Erstellung und den Nachweis der Kontrolle luftgetragener und an Oberflächen anhaftender Kontamination in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen. Dieses Dokument beschreibt die Anforderungen an die mikrobiologische Kontaminationskontrolle und bietet eine Anleitung für die Qualifizierung und Verifizierung von auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen.

Um eine mikrobiologische Kontrolle festzulegen, ist es wichtig, die Risiken der mikrobiologischen Kontamination zu kennen. Dies wird erreicht, indem die Quellen der mikrobiologischen Kontamination, die damit verbundenen mikrobiologischen Konzentrationen und die Wahrscheinlichkeit der Übertragung und der Auswirkung auf die Produktqualität, den Patienten oder den Verbraucher betrachtet werden.

Ein formales System der mikrobiologischen Kontrolle identifiziert, kontrolliert und überwacht die mikrobiologische Kontamination auf kontinuierlicher Basis. Dies ist ein Prozess der kontinuierlichen Verbesserung und die Grundsätze Planen — Durchführen — Prüfen — Handeln (PDCA) gelten wie in Bild 1 gezeigt.

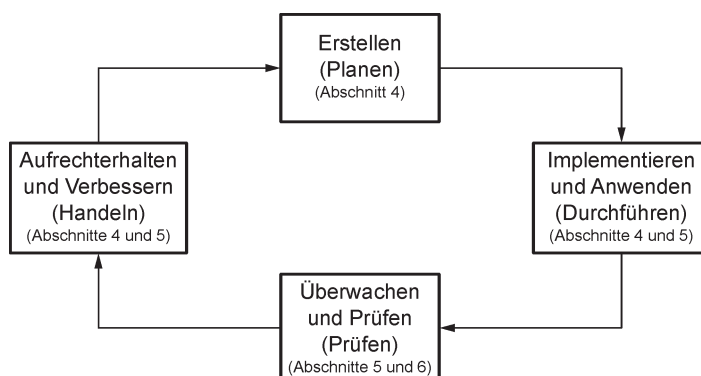


Bild 1 — Anwenden von PDCA als System zur mikrobiologischen Kontrolle

Dieses Dokument bietet eine allgemeine Anleitung und enthält Erwägungen für eine Anzahl verschiedener Anwendungen. Es wird erwartungsgemäß insbesondere in den Pharma-, Biopharma-, Medizinprodukte-Branchen und anderen Life-Science-Branchen wie etwa Gesundheitswesen und Krankenhäusern sowie verwandten Anwendungen, die auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche nutzen, eingesetzt werden.

In der regulierten pharmazeutischen und biopharmazeutischen Produktionsindustrie bestehen bereits zahlreiche anzuwendende Normen und verordnungsrechtliche Richtlinien. Hierzu zählen der EU Anhang 1 GMP-Leitfaden zur Herstellung steriler Arzneimittel [31] sowie der FDA-Leitfaden zur aseptischen Herstellung [32]. Die Pharmaverordnungen Europas und der USA enthalten ebenfalls einige Anleitungen zu bestimmten verwandten Themen. Es stehen zahlreiche weitere Dokumente und Fachartikel der Industrieverbände einschließlich der Parenteral Drugs Association (PDA), der International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE) und der Pharmaceutical Healthcare Sciences Society (PHSS) zur Verfügung. Während Verordnungen und Normen zum Risikomanagement von Medizinprodukten wie etwa

EN ISO 14971 [2] verfügbar sind, stehen für die mikrobiologische Kontrolle von auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen weniger Anleitungen zur Verfügung.

Im Gesundheitswesen- und Krankenhaussektor sind EU-Richtlinien einschließlich der Gewebe- und Blutrichtlinien für Spezialbereiche und ähnliche auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche verfügbar. Es stehen nationale Normen und Richtlinien für spezialisierte Operationsräume, Isolierstationen und Stationen für immungeschwächte Patienten als Teil der Infektionskontrolle zur Verfügung. Darüber hinaus nutzen die aseptischen Bereiche zum Anmischen von Arzneimitteln in Krankenhausapotheken, Radiopharmazie-Apotheken und Speziallabors wie Stammzellenlabors üblicherweise Leitfadendokumente aus der Life-Science-Industrie.

Auch wenn in der Lebensmittelbranche und verwandten Konsumgüterbranchen Verordnungen und Normen beispielsweise zu Lebensmitteln, Getränken und Kosmetika zur Verfügung stehen, sind nur unzureichende Leitfäden zur mikrobiologischen Kontrolle in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen verfügbar.

Dieses Dokument enthält eine Reihe von informativen Anhängen, die weitere Anleitung zur Biokontaminationskontrolle in konkreten Anwendungen geben, zum Beispiel:

- Tabellen zu mikrobiologischen Reinheitsgraden für die Überwachung der mikrobiologischen Kontamination in bestimmten Arten von auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen;
- Leitfäden in spezifischen Bereichen der mikrobiologischen Kontrolle in Bezug auf die Auswahl der Probenahmeverfahren für die umweltbezogene Überwachung (en: environmental monitoring, EM), das Management und die Trendanalyse erfasster Daten und die Rolle alternativer mikrobiologischer Echtzeit-Erkennungssysteme;
- geeignete Verfahren für die Erstellung der Kontrolle sowie gegebenenfalls die Auswahl geeigneter Warn- und Aktionsgrenzen;
- die Erstellung eines umweltbezogenen mikrobiologischen Überwachungsplans als Teil des Nachweises der Kontrolle des auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Anforderungen, Empfehlungen und Methodiken für die mikrobiologische Kontaminationskontrolle in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen fest. Darüber hinaus legt dieses Dokument die Anforderungen an die Erstellung und den Nachweis der mikrobiologischen Kontrolle in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen fest.

Dieses Dokument beschränkt sich auf lebensfähige mikrobiologische Kontamination und schließt alle Betrachtungen endotoxiner, proteinös-infektiöser und viraler Kontamination aus.

Es bestehen spezifische Leitfäden zu gemeinsamen Anwendungen, einschließlich Pharma/Biopharma, Medizinprodukte, Krankenhäuser und Lebensmittel.

2 Normative Verweisungen

Das folgende Dokument wird im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder sein gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

EN ISO 14644-1:2015, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration (ISO 14644-1:2015)*

3 Begriffe

Für die Zwecke dieses Dokuments haben Biokontaminationskontrolle und mikrobiologische Kontrolle dieselbe Bedeutung, und es gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- IEC Electropedia: verfügbar unter <http://www.electropedia.org/>
- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <http://www.iso.org/obp>

3.1 Aktionsgrenze
vom Anwender für kontrollierte Bereiche festgelegter mikrobiologischer Grenzwert, bei dessen Überschreitung sofortiges Eingreifen erforderlich wird, wobei Ursachensuche und Behebung eingeschlossen sind

3.2 Warngrenze
vom Anwender für den kontrollierten Bereich festgelegter mikrobiologischer Grenzwert, der eine frühzeitige Warnung über die Abweichung von den normalen Betriebsbedingungen darstellt, und dessen Überschreitung dazu führen sollte, dass der Prozess verstärkt überwacht wird

3.3 auf Sauberkeit kontrollierter Bereich
abgegrenzter Bereich, in welchem die mikrobiologische Kontamination mit festgelegten Mitteln kontrolliert wird

3.4

Reinraum

Raum, in dem die Anzahlkonzentration luftgetragener Partikel geregelt und klassifiziert wird und der zur Regelung der Einschleppung, Entstehung und Ablagerung von Partikeln im Raum entsprechend konstruktiv geplant, baulich ausgeführt und betrieben wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Klasse der Konzentration luftgetragener Partikel wird festgelegt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Grade von weiteren Reinheitsmerkmalen, wie z. B. die chemischen Konzentrationen sowie die Konzentrationen von lebensfähigen oder nanoskaligen Partikeln in der Luft, aber auch die Oberflächenreinheit, in Bezug auf Partikel-, Nanopartikel-, chemische Konzentrationen sowie auf Konzentrationen von lebensfähigen Partikeln, könnten festgelegt und geregelt werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Weitere relevante physikalische Parameter könnten auch, falls gefordert, geregelt werden, z. B. Temperatur, Feuchte, Druck, Vibration und Elektrostatik.

[QUELLE: EN ISO 14644-1:2015, 3.1.1, [1]]

3.5

reiner Bereich

festgelegter Bereich, in dem die Konzentration luftgetragener Partikel geregelt wird und klassifiziert ist und der zur Regelung der Einschleppung, Entstehung und Ablagerung von Partikeln im Bereich entsprechend baulich ausgeführt und betrieben wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Klasse der Konzentration luftgetragener Partikel wird festgelegt.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Grade von weiteren Reinheitsmerkmalen, wie z. B. die chemischen Konzentrationen sowie die Konzentrationen von lebensfähigen oder nanoskaligen Partikeln in der Luft, aber auch die Oberflächenreinheit, in Bezug auf Partikel-, Nanopartikel-, chemische Konzentrationen sowie auf Konzentrationen von lebensfähigen Partikeln, könnten festgelegt und geregelt werden.

Anmerkung 3 zum Begriff: Ein reiner Bereich (reine Bereiche) kann (können) ein festgelegter Bereich (festgelegte Bereiche) in einem Reinraum sein, oder er (sie) könnte(n) mithilfe eines SD-Moduls geschaffen werden. Dieses SD-Modul kann sich im Raum oder außerhalb eines Reinraumes befinden.

Anmerkung 4 zum Begriff: Weitere relevante physikalische Parameter könnten auch, falls gefordert, geregelt werden, z. B. Temperatur, Feuchte, Druck, Vibration und Elektrostatik.

[QUELLE: EN ISO 14644-1:2015, 3.1.2, [1]]

3.6

koloniebildende Einheit

Bildung einer einzelnen makroskopischen Kolonie nach der Einführung eines oder mehrerer Mikroorganismen auf einem mikrobiologischen Wachstumsmedium

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine koloniebildende Einheit wird als 1 cfu (en: colony forming units) ausgedrückt.

3.7

kritischer Kontrollpunkt

spezifischer Punkt, ein Verfahren oder ein Schritt in einem Prozess, an dem eine Kontrolle ausgeübt werden kann, um die Möglichkeit mikrobiologischer Kontamination zu reduzieren, zu eliminieren oder zu verhindern

3.8

kritischer Bereich

ausgewiesener Bereich in einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich, der zur Kontrolle der mikrobiologischen Kontamination verwendet wird

3.9

kultivierbar

mit der Fähigkeit zu wachsen und koloniebildende Einheiten (cfu) zu formen, unter Verwendung mikrobiologischer Kultivierungstechniken

3.10

umweltbezogene Überwachung

EM

Messung festgelegter Parameter in regelmäßigen Intervallen innerhalb eines auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs

3.11

Mikroorganismus

Lebewesen mikroskopischer Größe aus den Bereichen Bakterien, Pilze, Einzeller und Viren

Anmerkung 1 zum Begriff: Mikrobe ist ein Synonym für Mikroorganismus.

Anmerkung 2 zum Begriff: Für die vorliegende Norm umfasst die Verwendung des Begriffs Mikroorganismen nur Bakterien, Hefe und Schimmel.

[QUELLE: ISO 17665-1:2006, 3.25, [50]]

3.12

betrachteter Mikroorganismus

mikrobiologische Kontamination, die als schädlich für das Produkt oder den Prozess oder den vorgesehenen Empfänger des Produkts in einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich identifiziert wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies umfasst allgemein verwendete Begriffe wie beanstandbare Spezies, bedenkliche Mikroorganismen oder krankheitserregende Mikroorganismen oder festgelegte Mikroorganismen.

3.13

Risikobewertung

Maßnahmen zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und der Folgen mikrobiologischer Kontamination in einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich

3.14

steril

frei von lebensfähigen Mikroorganismen

[QUELLE: ISO/TS 11139:2018, [51]]

3.15

Sterilisation

validiertes Verfahren zur Befreiung eines Produkts von lebensfähigen Mikroorganismen

[QUELLE: ISO/TS 11139:2018, [51]]

3.16

Zielwert

vom Anwender für eigene Zwecke festgelegter Zielwert für Routinebetrieb

3.17

Validierung

Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine spezifische beabsichtigte Anwendung erfüllt worden sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Der für die Validierung erforderliche objektive Nachweis ist das Ergebnis eines Tests oder einer anderen Form der Bestimmung z. B. Durchführen alternativer Berechnungen oder Überprüfen von Dokumenten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Benennung „validiert“ wird zur Bezeichnung des entsprechenden Status verwendet.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Anwendungsbedingungen für Validierung können echt oder simuliert sein.

[QUELLE: EN ISO 9000:2015]

3.18

Verifizierung

Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass festgelegte Anforderungen erfüllt worden sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Der für eine Verifizierung erforderliche objektive Nachweis kann das Ergebnis einer Prüfung oder anderer Formen der Bestimmung sein, z. B. Durchführen alternativer Berechnungen oder Überprüfen von Dokumenten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die für die Verifizierung ausgeführten Tätigkeiten werden manchmal als Qualifizierungsprozess bezeichnet.

Anmerkung 3 zum Begriff: Die Benennung „verifiziert“ wird zur Bezeichnung des entsprechenden Status verwendet.

[QUELLE: ISO 9000:2015]

3.19

lebensfähig

lebende und kultivierbare oder nicht kultivierbare Mikroorganismen

3.20

lebensfähiges Partikel

Partikel, das einen oder mehrere Mikroorganismen enthält

4 Erstellung der mikrobiologischen Kontrolle

4.1 Allgemeines

Wenn der auf Sauberkeit kontrollierte Bereich als Reinraum oder reiner Bereich klassifiziert wird, müssen die Anforderungen nach EN ISO 14644-1 erfüllt werden.

4.2 Erstellung eines betrieblichen Systems der mikrobiologischen Kontrolle

Ein System zur Aufrechterhaltung einer angemessenen mikrobiologischen Kontaminationskontrolle muss erstellt, implementiert und aufrechterhalten werden. Das System muss Faktoren, die die mikrobiologische Kontamination des Produkts beeinflussen können, identifizieren, kontrollieren und überwachen. Die Ergebnisse des Systems müssen dokumentiert werden.

Es besteht eine Reihe von anerkannten Systemen für die mikrobiologische Kontaminationskontrolle, die einen Qualitätsrisikomanagementansatz verwenden [2], [3] [5], [6], [8], [9]; das ausgewählte System muss geeignet und verifiziert sein.

4.3 Qualitätsattribute des Systems zur Kontrolle der mikrobiologischen Kontamination

Das System zur Kontrolle der mikrobiologischen Kontamination muss die folgenden Schritte berücksichtigen:

- a) die Ermittlung aller potenziellen mikrobiologischen Kontaminationsquellen und Kontaminationswege in dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich, die als betrachtete Mikroorganismen gelten;
- b) die Beurteilung des Risikos durch diese Quellen und Wege und gegebenenfalls Einführung oder Verbesserung der Kontrollverfahren der mikrobiologischen Kontamination zur Reduzierung der identifizierten Risiken;
- c) Erstellung eines Überwachungsplans mit gültigen Probenahmeverfahren zur Überwachung der mikrobiologischen Kontaminationsquelle oder ihrer Kontrollverfahren oder von beidem;
- d) Erstellung von Warn- und Aktionsgrenzen einschließlich im Bedarfsfall Zielwerten mitsamt bei Überschreitung dieser Grenzen zu treffenden Maßnahmen;
- e) kontinuierliche Verifizierung, dass das System zur mikrobiologischen Kontaminationskontrolle wirksam ist und die vereinbarten Leistungsparameter erfüllt, indem die Produktkontaminationsraten, die Ergebnisse der umweltbezogenen Überwachung, die Risikobewertungsverfahren, die Kontrollverfahren und die Überwachungsgrenzen geprüft und gegebenenfalls entsprechend geändert werden;
- f) Erstellung und Pflege geeigneter Dokumentation;
- g) Ausbildung und Schulung des gesamten mit dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich befassten Personals.

4.4 Identifizierung aller potenziellen Quellen und Wege mikrobiologischer Kontamination

4.4.1 Allgemeines

Bevor der Risikobewertungsprozess beginnen kann, sollte die Art des Prozesses untersucht und verstanden werden.

Alle potenziellen mikrobiologischen Verunreinigungen und ihre Übertragungswege, die ein Risiko für das Produkt, den Patienten oder den Verbraucher darstellen, müssen identifiziert werden.

Quellen mikrobiologischer Kontamination können Personen und ihre Kleidung, Materialien, Ausrüstung, Dienstleistungen und Prozesse, der physische Zustand der Einrichtung und der direkten Umgebung sowie Zuluft, Luftströmungsmuster und Bewegungen innerhalb des auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs und die laufende Reinigung sein. Wenn das Risiko einer Kontamination von Produkten oder Prozessen mit bestimmten Arten von Mikroorganismen besteht, können diese als betrachtete Mikroorganismen angesehen werden.

Betrachtete Mikroorganismen müssen während des Risikobewertungsprozesses identifiziert werden.

Im Rahmen der Risikobewertung sollten die folgenden Faktoren berücksichtigt werden:

- a) die Anwendung des auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs (z. B. Pharmazeutika, Medizinprodukte, Lebensmittel, Kosmetik);
- b) mikrobiologische Spezies (z. B. Überlebensfähigkeit oder damit verbundene Toxine);
- c) das Potenzial der Verursachung einer mikrobiologischen Kontamination des Produkts und/oder Schädigung des vorgesehenen Empfängers (z. B. Verderb des Produkts vor dem Ende der Mindesthaltbarkeitsdauer bei Lebensmitteln);
- d) Produktform (z. B. enthält das Produkt Konservierungsstoffe oder potenzielle Wachstumssubstrate, die Wachstum verhindern können);
- e) vorgesehene Produktzielpopulation (z. B. Patient, Kleinkind, immungeschwächter Empfänger).

Die Anwesenheit von Schimmel und anderer mikrobiologischer Kontamination einschließlich betrachteter Mikroorganismen kann ein Hinweis auf schlechte Reinigung oder schlechte Gestaltung sein und das Risiko der Kontamination von Produkten und/oder Prozessen erhöhen.

Ausgehend von einer Risikobewertung können für die routinemäßige Überwachung Aktions- und Warngrenzen sowie gegebenenfalls Zielwerte für mikrobiologische Gesamtkonzentrationen ohne Bezug auf die betrachteten Mikroorganismen oder durch Berücksichtigung beider Faktoren festgelegt werden.

Bei der anfänglichen Qualifizierung neuer Räumlichkeiten, die sich noch nicht in Betrieb befinden oder in denen Tätigkeiten stattfinden, die noch nicht repräsentativ für den Normalbetrieb sind, ist die mikrobiologische Kontamination möglicherweise noch nicht ausreichend repräsentativ. Daher muss die Risikobewertung möglicherweise während des Normalbetriebs stattfinden.

4.4.2 Quellen mikrobiologischer Kontamination

4.4.2.1 Allgemeines

Quellen mikrobiologischer Kontamination können Hauptquellen und abgeleitete oder verbundene Quellen sein.

4.4.2.2 Hauptquellen

Die folgenden Beispiele geben Hauptquellen an:

- Personen — Eine wesentliche Kontaminationsquelle;
- Zuluft — Luft, die auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen zugeführt wird (rezirkuliert oder frische Zuluft);
- Produktmaterialien — Produkte in fester oder flüssiger Form, Behälter der Verpackung;
- Betriebsmittel — Druckluft, Stickstoff, Propangas, Sauerstoff, WFI;
- Maschinen — Verarbeitungs- und Verpackungsanlagen.

4.4.2.3 Abgeleitete oder verbundene Quellen

Die folgenden Beispiele geben die abgeleiteten oder verbundenen Quellen an:

- Innenluft — Luft in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen;
- Kontaktteile — Teile in Kontakt mit dem Produkt wie etwa Rohrleitungen und Verschlussstrichter;
- Oberflächen — Böden, Wände, Arbeitsplatzoberflächen, Barrierestulpen, Rollwagen, Eimer, Waagen, Desinfektionsmittelbehälter, Überwachungseinrichtungen in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen;
- Angrenzende Bereiche — Umkleieräume, Korridore, Durchgangsschleusen.

4.4.3 Übertragungswege mikrobiologischer Kontamination

Es gibt 3 Wege für die Übertragung mikrobiologischer Kontamination zu dem Produkt oder einen kritischen Bereich in einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich:

- luftgetragene Absetzung;
- Oberflächenkontakt;
- Flüssigkeit.

ANMERKUNG Die Übertragung potenzieller Quellen mikrobiologischer Kontamination über Flüssigkeiten ist nicht Gegenstand dieses Dokuments.

4.5 Risikobewertung

Die Risikobewertung ist ein grundlegender Bestandteil des Qualitätsrisikomanagements. Das Thema des Qualitätsrisikomanagements und der Risikobewertung in verschiedenen Anwendungen wird durch eine Reihe von ISO-Normen behandelt. IEC 31010 [28] enthält eine Liste von Risikobewertungsmethodiken.

Das System der Gefahrenanalyse und kritischer Kontrollpunkte (en: hazard analysis critical control point, HACCP) [4], [5], [6], [7], die Fehlerbaumanalyse (en: fault tree analysis, FTA) [8], das System der Ausfallarten- und Einflussanalyse (en: failure mode and effect analysis, FMEA) [9] oder jedes andere verifizierte System können genutzt werden. Weitere Informationen zu Risikobewertungsmethoden können IEC 31010:2019 [28] entnommen werden.

Die Risikobewertung muss durchgeführt werden, um Risiken mikrobiologischer Kontamination, die eine schädliche Auswirkung auf die Produktqualität, den Patienten oder den Verbraucher haben, zu identifizieren, zu bewerten, nach Möglichkeit zu eliminieren und zu kontrollieren. Die Risikobewertung muss feststellen, welche Variablen in dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich überwacht werden müssen und welche mikrobiologische Kontamination gemessen werden muss, siehe 4.3 Qualitätsattribute des Systems zur Kontrolle der mikrobiologischen Kontamination.

Die Ergebnisse der Risikobewertung müssen dokumentiert werden und wissenschaftliche Beweggründe für Entscheidungen in Verbindung mit der Risikominderung und dem Restrisiko enthalten. Das Ergebnis der Risikobewertung muss regelmäßig als Teil des laufenden Qualitätsmanagements, während der Änderungskontrolle und der regelmäßigen Produktqualitätsprüfung des mikrobiologischen Kontrollprogramms geprüft werden.

4.6 Erstellung eines umweltbezogenen Überwachungsplans

4.6.1 Allgemeines

Ein mikrobiologischer umweltbezogener Überwachungsplan, der die Arten der durchzuführenden Messungen sowie den Ort und die Häufigkeit, geeignete gemessene Werte, die nicht überschritten werden sollten, sowie bei Überschreitung der Werte zu treffende Maßnahmen festlegt, muss erstellt werden.

Das mikrobiologische Kontrollsystem muss die damit verbundenen Messverfahren angeben.

Eine Reihe von Industrierichtlinien und ISO-Normen behandeln das Thema der mikrobiologischen umweltbezogenen Überwachung in verschiedenen Anwendungen. Siehe informative Anhänge A, B, C und D sowie die Literaturhinweise.

4.6.2 Überwachungsorte

Die Überwachungsorte in dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich und die damit verbundene Anzahl müssen als Teil der Risikobewertung bestimmt und in Relation zu dem Risikograd gesetzt werden.

Personalumkleideräume und Materialtransfer-Luftschleusen sowie der Produktdurchgang durch Klappen müssen sorgfältig berücksichtigt werden und können aufgrund des höheren Risikos in Verbindung mit Material und Personal, das sich in den auf Sauberkeit kontrollierten Bereich begibt, proportional mehr Überwachung erfordern.

Die Risikobeurteilung sollte die Art des hergestellten Produkts und die Eigenschaften des Herstellungsprozesses und/oder der in dem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich ausgeführten Tätigkeiten berücksichtigen. Ein final sterilisiertes Produkt oder ein Prozess mit geringem Kontaminationsrisiko für den Patienten oder den Verbraucher erfordert beispielsweise eine geringere umweltbezogene Überwachung als ein aseptisch vorbereitetes Produkt oder ein aseptisch vorbereiteter Prozess.

Die Anwendung des kontinuierlichen Verbesserungsprozesses "Planen-Durchführen-Prüfen-Handeln" kann die Auswahl der optimalen mikrobiologischen Überwachungsorte und die damit verbundene Anzahl aufgrund der gesammelten mikrobiologischen Kontrollinformationen verändern.

4.6.3 Überwachungsfrequenzen

Die Häufigkeit der Probenahme muss mit dem Risikograd verbunden und in dem mikrobiologischen umweltbezogenen Überwachungsplan als kontinuierlich oder regelmäßig täglich, wöchentlich, monatlich oder in anderen vereinbarten Intervallen angegeben werden. Die Häufigkeit der Probenahme muss für jede Quelle oder ihr Kontrollverfahren oder für beides angegeben werden.

Bei der Festlegung der Häufigkeit der Probenahme sollte bedacht werden, dass eine zu häufige Probenahme potenziell weitere Risiken durch das Eintreten des Probenahmepersonals in einen kritischen Bereich einführen könnte. Es muss ein ausgewogenes Verhältnis zwischen einer ausreichenden Probenahme und der potenziellen Einführung von Kontamination und/oder der Anwendung notwendiger Kontrollschritte zur Reduzierung der Kontaminationsrisiken gefunden werden.

4.7 Erstellen von Warn- und Aktionsgrenzen

Der mikrobiologische umweltbezogene Überwachungsplan muss die Werte der gemessenen Konzentration der betrachteten Mikroorganismen in der Luft und auf Oberflächen, die nicht überschritten werden sollten, angeben. Warn- und Aktionsgrenzen sind so festzulegen, dass die Warngrenzwerte unter den Aktionsgrenzwerten liegen. Gegebenenfalls können auch Zielwerte festgelegt werden. Eine Warngrenze muss verwendet werden, um anzuzeigen, dass die mikrobiologische Kontamination höher ist als erwartet, und eine frühzeitige Warnung vor einem möglichen Kontrollverlust auszulösen.