

DIN EN ISO 13408-1

ICS 11.080.01

Ersatz für
DIN EN ISO 13408-1:2011-09**Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge –
Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2008 + Amd 1:2013);
Deutsche Fassung EN ISO 13408-1:2011 + A1:2013**

Aseptic processing of health care products –
Part 1: General requirements (ISO 13408-1:2008 + Amd 1:2013);
German version EN ISO 13408-1:2011 + A1:2013

Traitement aseptique des produits de santé –
Partie 1: Exigences générales (ISO 13408-1:2008 + Amd 1:2013);
Version allemande EN ISO 13408-1:2011 + A1:2013

Gesamtumfang 64 Seiten

Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 13408-1:2011 + A1:2013) enthält die Deutsche Fassung der vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ (Sekretariat: ANSI, USA) unter Beteiligung deutscher Experten ausgearbeiteten Internationalen Norm ISO 13408-1:2008, die vom Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ (Sekretariat: BSI, Vereinigtes Königreich) als EN ISO 13408-1:2011 übernommen wurde sowie die Änderung 1 (ISO 13408-1:2008/Amd 1:2013).

Im DIN Deutsches Institut für Normung e. V. war hierfür der Normenausschuss Medizin (NAMed), Arbeitsausschuss NA 063-01-12 AA „Aseptische Herstellung“ zuständig.

EN ISO 13408 besteht unter dem allgemeinen Titel *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge* aus den folgenden Teilen:

- Teil 1: Allgemeine Anforderungen
- Teil 2: Filtration
- Teil 3: Gefriertrocknung
- Teil 4: Reinigung vor Ort
- Teil 5: Sterilisation vor Ort
- Teil 6: Isolatorsysteme
- Teil 7: Aseptische Qualifizierung von festen Medizinprodukten und Kombinations-Medizinprodukten

Anfang und Ende der durch die Änderung eingefügten oder geänderten Texte sind jeweils durch Änderungs-
marken **A1** **A1** angegeben.

Für die in diesem Dokument zitierten Internationalen Dokumente und Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Dokumente und Normen hingewiesen:

ISO 9000	siehe	DIN EN ISO 9000
ISO 9001	siehe	DIN EN ISO 9001
ISO 9004	siehe	DIN EN ISO 9004
ISO 11135-1	siehe	DIN EN ISO 11135-1
ISO 11137-1	siehe	DIN EN ISO 11137-1
ISO 11137-2	siehe	DIN EN ISO 11137-2
ISO 11137-3	siehe	DIN EN ISO 11137-3
ISO 13408-2	siehe	DIN EN ISO 13408-2
ISO 13408-3	siehe	DIN EN ISO 13408-3
ISO 13408-4	siehe	DIN EN ISO 13408-4
ISO 13408-5	siehe	DIN EN ISO 13408-5
ISO 13408-6	siehe	DIN EN ISO 13408-6
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 14160	siehe	DIN EN ISO 14160
ISO 14644-1	siehe	DIN EN ISO 14644-1
ISO 14644-2	siehe	DIN EN ISO 14644-2
ISO 14644-3	siehe	DIN EN ISO 14644-3
ISO 14644-4	siehe	DIN EN ISO 14644-4
ISO 14644-5	siehe	DIN EN ISO 14644-5
ISO 14644-7	siehe	DIN EN ISO 14644-7
ISO 14698-1	siehe	DIN EN ISO 14698-1
ISO 14698-2	siehe	DIN EN ISO 14698-2
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937

ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 15223	siehe	DIN EN ISO 15223 (alle Teile)
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1
ISO/TR 14969	siehe	DIN-Fachbericht CEN ISO/TR 14969
IEC 60812	siehe	DIN EN 60812

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 13408-1:2011 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Anforderungen an die Reinraumbedingungen für das Aufsetzen der Verschlusskappe wurden im Anhang A in Bild A.1 aufgenommen;
- b) Aktualisierung der Normativen Verweisungen;
- c) Aktualisierung der Literaturhinweise.

Frühere Ausgaben

DIN EN 13824: 2005-02
DIN EN ISO 13408-1: 2011-09

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

DIN EN ISO 9001, *Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen*

DIN EN ISO 9004, *Leiten und Lenken für den nachhaltigen Erfolg einer Organisation — Ein Qualitätsmanagementansatz*

DIN EN ISO 11135-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11137-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11137-2, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen — Teil 2: Festlegung der Sterilisationsdosis*

DIN EN ISO 11137-3, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen — Teil 3: Anleitung zu dosimetrischen Aspekten*

DIN EN ISO 13408-2, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 2: Filtration*

DIN EN ISO 13408-3, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 3: Gefriertrocknung*

DIN EN ISO 13408-4, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 4: Reinigung vor Ort*

DIN EN ISO 13408-5, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 5: Sterilisation vor Ort*

DIN EN ISO 13408-6, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 6: Isolatorsysteme*

DIN EN ISO 13485, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

DIN EN ISO 14160, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Flüssige chemische Sterilisiermittel für Medizinprodukte für den einmaligen Gebrauch, bei denen tierische Gewebe und deren Derivate verwendet werden — Anforderungen an die Charakterisierung, Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 14644-1, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit*

DIN EN ISO 14644-2, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 2: Festlegungen zur Prüfung und Überwachung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung mit ISO 14644-1*

DIN EN ISO 14644-3, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 3: Prüfverfahren*

DIN EN ISO 14644-4, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme*

DIN EN ISO 14644-5, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 5: Betrieb*

DIN EN ISO 14644-7, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 7: SD-Module (Reinlufthauben, Handschuhboxen, Isolatoren und Minienvironments)*

DIN EN ISO 14698-1, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Biokontaminationskontrolle — Teil 1: Allgemeine Grundlagen*

DIN EN ISO 14698-2, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Biokontaminationskontrolle — Teil 2: Auswertung und Interpretation von Biokontaminationsdaten*

DIN EN ISO 14937, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Allgemeine Anforderungen an die Charakterisierung eines sterilisierenden Agens und an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

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

DIN EN ISO 15223 (alle Teile), *Medizinprodukte — Bei Aufschriften von Medizinprodukten zu verwendende Symbole, Kennzeichnung und zu liefernde Informationen*

DIN EN ISO 17665-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN-Fachbericht CEN ISO/TR 14969, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anleitung zur Anwendung von ISO 13485:2003*

DIN EN 60812, *Analysetechniken für die Funktionsfähigkeit von Systemen — Verfahren für die Fehlzustandsart- und -auswirkungsanalyse (FMEA)*

— Leerseite —

Deutsche Fassung

**Aseptische Herstellung von Produkten für die
Gesundheitsfürsorge —
Teil 1: Allgemeine Anforderungen
(ISO 13408-1:2008 + Amd 1:2013)**

Aseptic processing of health care products —
Part 1: General requirements
(ISO 13408-1:2008 + Amd 1:2013)

Traitement aseptique des produits de santé —
Partie 1: Exigences générales
(ISO 13408-1:2008 + Amd 1:2013)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 10. Juni 2011 angenommen.

Die Änderung A1 modifiziert die Europäische Norm EN ISO 13408:2011. Sie wurde vom CEN am 18. April 2013 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 Management-Zentrum des CEN-CENELEC 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, die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



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

Management-Zentrum: Avenue Marnix 17, B-1000 Brüssel

Inhalt

	Seite
Vorwort	4
Vorwort zur Änderung 1	5
Einleitung.....	6
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	9
4 Elemente eines Qualitätsmanagementsystems	14
4.1 Allgemeines	14
4.2 Zuweisung von Verantwortlichkeiten	14
4.3 Kalibrierung	14
5 Definition des aseptischen Verfahrens	14
5.1 Allgemeines	14
5.2 Risikomanagement	15
6 Herstellungsumgebung.....	17
6.1 Allgemeines	17
6.2 Gestaltung/Auslegung der Herstellungsumgebung	18
6.3 Räumliche Anordnung	19
6.4 Material- und Personalfluss	22
6.5 Raumluftechnische Anlage	22
6.6 Qualifizierung von Reinräumen.....	24
6.7 Medienversorgung und Hilfsgeräte	24
6.8 Umgebungs- und personalbezogene Überwachungsprogramme.....	25
7 Ausrüstung.....	28
7.1 Qualifizierung	28
7.2 Wartung der Ausrüstung	30
8 Personal.....	31
8.1 Allgemeines	31
8.2 Aus- und Weiterbildung für Tätigkeiten im APA	32
8.3 Umkleideverfahren.....	33
8.4 Gesundheitszustand der Mitarbeiter	35
9 Herstellung des Produktes	35
9.1 Erreichen und Aufrechterhaltung der Sterilität	35
9.2 Dauer des Herstellungsverfahrens	36
9.3 Aseptische Herstellungsverfahren	36
9.4 Reinigung und Desinfektion von Anlagen	36
9.5 Reinigung, Desinfektion und Sterilisation der Ausrüstung	38
10 Verfahrenssimulation	40
10.1 Allgemeines	40
10.2 Auswahl der Medien und Förderung des Wachstums.....	40
10.3 Simulationsverfahren	41
10.4 Bebrütung und Überprüfung der mit Medien gefüllten Einheiten	42
10.5 Erste Leistungsbeurteilung	42
10.6 Regelmäßige Leistungsbeurteilung.....	43
10.7 Wiederholung der ersten Leistungsbeurteilung.....	44

10.8	Dokumentation der Verfahrenssimulationen	44
10.9	Weiterer Umgang mit dem abgefüllten Produkt.....	45
11	Prüfung auf Sterilität.....	46
11.1	Allgemeines	46
11.2	Untersuchung der positiven Einheiten aus der Prüfung auf Sterilität.....	46
Anhang A	(informativ) Beispiel für ein Ablaufdiagramm	47
Anhang B	(informativ) Typische Elemente der Definition eines aseptischen Verfahrens	48
Anhang C	(informativ) Beispiele für spezielle Risiken.....	49
Anhang D	(informativ) Vergleich der Klassifizierung von Reinräumen	51
Anhang E	(informativ) Spezifikation des im Verfahren verwendeten Wassers	52
Anhang F	(informativ) Aseptischer Arbeitsbereich	54
Anhang ZA	(informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte.....	55
Anhang ZB	(informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte.....	56
Anhang ZC	(informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 98/79/EG über <i>In-Vitro</i>-Diagnostika.....	57
Literaturhinweise		58

Vorwort

Der Text von ISO 13408-1:2008 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als EN ISO 13408-1:2011 durch das Technische Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ übernommen, dessen Sekretariat vom BSI gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Dezember 2011, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Dezember 2011 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Texte dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN [und/oder CENELEC] sind nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN 13824:2004.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informative Anhänge ZA, ZB und ZC, die Bestandteil dieses Dokuments sind.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 13408-1:2008 wurde vom CEN als EN ISO 13408-1:2011 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort zur Änderung 1

Dieses Dokument (EN ISO 13408-1:2011/A1:2013) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat vom BSI gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis November 2013, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis November 2013 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN [und/oder CENELEC] sind nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, B und C, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 13408-1:2008/Amd 1:2013 wurde vom CEN als EN ISO 13408-6:2011/A1:2013 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

Als „steril“ gekennzeichnete Produkte, für die Gesundheitsfürsorge, werden unter Anwendung geeigneter und validierter Verfahren unter strenger Kontrolle als Teil eines Qualitätsmanagementsystems hergestellt. Für Arzneimittel und Medizinprodukte können unterschiedliche Anforderungen vorliegen, einschließlich der Übereinstimmung mit ISO-Normen, GMP-Richtlinien (Richtlinien der Guten Herstellungspraxis) und Anforderungen von Arzneibüchern.

Nach Möglichkeit sollten Produkte für die Gesundheitsfürsorge, die steril sein sollen, in ihren verschlossenen Endbehältern sterilisiert werden (Sterilisation in der Endverpackung). ^[A1] Vom ISO/TC 198 wurden Normen zur Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsversorgung in der Endverpackung durch Bestrahlung (Reihe ISO 11137), feuchte Hitze (Reihe ISO 17665), trockene Hitze (ISO 20857), Ethylenoxid (ISO 11135) und durch flüssige chemische Sterilisierungsmittel (ISO 14160) erarbeitet. ^[A1]

Falls sich für ein steril zu gestaltendes Produkt für die Gesundheitsfürsorge eine Sterilisation in der Endverpackung als undurchführbar erweist, bietet sich als Alternative die aseptische Herstellung an. Eine Vorsterilisation von Produkt, Produktteilen und/oder Bestandteilen und sämtlicher Geräte, die in direkten Kontakt mit dem aseptisch hergestellten Produkt kommen, ist erforderlich. Die aseptische Herstellung dient dazu, die Sterilität der vorsterilisierten Produktbestandteile und Produkte beim Zusammenfügen aufrechtzuerhalten. Das sich ergebende Produkt muss in seinem Endbehälter steril sein. Die aseptische Herstellung kann auch angewendet werden, um eine Kontamination von biologischen Produkten oder biologischen Systemen (z. B. Geweben, Impfstoffen) zu verhindern.

Während eine Sterilisation in der Endverpackung die Kontrolle eines genau festgelegten Verfahrens mit einer bekannten keimabtötenden Wirkung gegenüber dem Produkt einschließt und aus den Sterilisationsdaten ein Sterilitätssicherheitsniveau (en: sterility assurance level, SAL) extrapoliert werden kann, gilt dies nicht für die aseptische Herstellung.

Beispiele für Anwendungen, bei denen eine aseptische Herstellung eingesetzt wird, sind:

- aseptische Handhabung und Abfüllung von Lösungen, Suspensionen, halbfesten Stoffen und Pulvern;
- aseptische Handhabung, Überführung und Verpackung von festen Produkten einschließlich Medizinprodukten im festen Zustand;
- aseptische Handhabung, Überführung und Verpackung von Kombinationsprodukten;
- aseptische Handhabung von Geweben oder biologischen Produktionssystemen.

Sterilisationsverfahren, die der Sterilisation von Produktbestandteilen und/oder Produktteilen als eine Voraussetzung für die weitere aseptische Herstellung dienen, können als gesonderte Verfahren betrachtet werden. Sie sind getrennt zu bewerten und zu validieren und es ist wichtig, dass deren Versagensrisiko minimal ist. Die Definition des aseptischen Verfahrens umfasst alle Herstellungsschritte nach der Sterilisation von Produkt und Bestandteilen bis der Endbehälter oder die Verpackung verschlossen ist. Zur Erhaltung einer eindeutigen und anwendbaren Definition des aseptischen Verfahrens konzentriert sich der vorliegende Teil von ISO 13408 auf die Risiken für die Aufrechterhaltung der Sterilität.

Es ist wichtig, alle möglichen Kontaminationsquellen zu kontrollieren, um die Sterilität von jedem einzelnen Bestandteil aufrechtzuerhalten. Um das zu erreichen, wird eine risikobasierte Definition des aseptischen Verfahrens eingeführt, die jedes Produkt erfasst und auf eine umfassende Weise angewendet wird, bei der Produkt, Gestaltung der Verpackung, Umgebung und Gestaltung des Herstellungsprozesses berücksichtigt werden. Die Herstellung des Produkts erfolgt in einer kontrollierten Umgebung, in der bestimmte Grenzwerte für Mikroorganismen und Partikeln eingehalten werden und Einwirkungen durch den Menschen auf ein Minimum reduziert sind. Um ein steriles Endprodukt sicherzustellen, werden validierte Systeme, entsprechend ausgebildete Mitarbeiter, kontrollierte Umgebungen sowie gründlich dokumentierte systematische Verfahren eingesetzt.

Das aseptische Verfahren wird in Grundoperationen (z. B. Sterilisation von Produkt oder Produktbestandteilen einschließlich Sterilfiltration, Zusammenbau von Bestandteilen, Handhabung und Lagerung von sterilisierten Produkten) unterteilt und es ist notwendig, dass mögliche Kontaminationsquellen von Materialien, Bestandteilen, Produkt, Personal, Einrichtungen, Geräten und Vorrichtungen, wie z. B. Wassersystemen, berücksichtigt und minimiert werden. Nur wenn alle Kontaminationsrisiken erkannt, nach Möglichkeit minimiert, beseitigt oder kontrolliert und abschließend als vertretbar bewertet wurden, können die Kontrollen des aseptischen Verfahrens als annehmbar betrachtet werden. Es ist eine geeignete Validierung der festgelegten Elemente des aseptischen Verfahrens notwendig, wobei Untersuchungen mittels Verfahrenssimulation unbedingt erforderlich sind.

Die vorliegende Überarbeitung von ISO 13408-1:1998 ist dafür vorgesehen, diese Internationale Norm an den derzeitigen Stand der Technik in diesem Bereich anzupassen.

1 Anwendungsbereich

1.1 Der vorliegende Teil von ISO 13408 legt die allgemeinen Anforderungen an Verfahren, Programme und Verfahrensweisen zur Entwicklung, Validierung und Routinekontrolle des Herstellungsverfahrens für aseptisch hergestellte Produkte für die Gesundheitsfürsorge fest und stellt einen Leitfaden dafür zur Verfügung.

1.2 Der vorliegende Teil von ISO 13408 umfasst Anforderungen und einen Leitfaden in Bezug auf das Gesamthema der aseptischen Herstellung. Besondere Anforderungen und ein Leitfaden für verschiedene spezielle Prozesse und Verfahren in Bezug auf Filtration, Lyophilisierung, Technologien der Reinigung vor Ort (en: cleaning in place, CIP), Sterilisation vor Ort (en: sterilization in place, SIP) und Isolatorsysteme sind in anderen Teilen von ISO 13408 angeführt.

ANMERKUNG Der vorliegende Teil von ISO 13408 ersetzt keine nationalen behördlichen Anforderungen, wie z. B. Gute Herstellungspraktiken (GMP) und/oder Anforderungen von Arzneibüchern, die insbesondere nationale oder regionale Zuständigkeiten betreffen.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. 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).

 gestrichener Text 

ISO 11135-1, *Sterilization of health care products — Ethylene oxide — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 11137-1, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 11137-2, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose*

ISO 13408-2, *Aseptic processing of health care products — Part 2: Filtration*

ISO 13408-3, *Aseptic processing of health care products — Part 3: Lyophilization*

ISO 13408-4, *Aseptic processing of health care products — Part 4: Clean-in-place technologies*

ISO 13408-5, *Aseptic processing of health care products — Part 5: Sterilization in place*

ISO 13408-6, *Aseptic processing of health care products — Part 6: Isolator systems*

ISO 13485, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*

ISO 14160, *Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin — Validation and routine control of sterilization by liquid chemical sterilants*

ISO 14644-1:1999, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness*

ISO 14644-2, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1*

ISO 14644-3, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 3: Test methods*

ISO 14644-4, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 4: Design, construction and start-up*

ISO 14644-5, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 5: Operations*

ISO 14644-7, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments)*

ISO 14698-1, *Cleanrooms and associated controlled environments — Biocontamination control — Part 1: General principles and methods*

ISO 14698-2, *Cleanrooms and associated controlled environments — Biocontamination control — Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data*

ISO 14937, *Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

ISO 17665-1, *Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 20857 ^[A1] gestrichener Text ^[A1], *Sterilization of health care products — Dry heat — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ICH *Guidance for Industry — Q9 Quality Risk Management* ¹⁾

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

3.1

Eingriffsgrenze

Aktionsgrenze

festgelegte Überwachungsergebnisse für Mikroorganismen oder Partikel, die eine unverzügliche Nachuntersuchungs- und Korrekturmaßnahme erfordern

3.2

Luftschleuse

Raum mit gegenseitig zwangsläufig verriegelten Türen, der dafür ausgelegt ist, die Druckkontrolle zwischen angrenzenden Räumen unterschiedlicher Reinheitsklassen aufrechtzuerhalten

3.3

Warngrenze

Alarmgrenze

festgelegte Überwachungsergebnisse für Mikroorganismen oder Partikel als Frühwarnung für ein mögliches Abweichen von üblichen Betriebsbedingungen, die nicht unbedingt einen Grund für endgültige Korrekturmaßnahmen darstellen, jedoch eine Ursachenerforschung erfordern können

3.4

aseptische Herstellung

Handhabung von sterilen Produkten, Behältern und/oder Medizinprodukten in einer kontrollierten Umgebung, in der Luftzufuhr, Materialien, Geräte und Personal so überwacht werden, dass die Sterilität aufrechterhalten wird

ANMERKUNG Dazu gehört die Sterilisation durch Membranfiltration, die nicht von dem nachfolgenden aseptischen Verfahren getrennt werden kann.

3.5

aseptischer Arbeitsbereich

APA

(en: antiseptic processing area)

Einrichtungen für die **aseptische Herstellung** (3.4), die aus mehreren Bereichen bestehen

¹ Verfügbar unter: <http://www.ich.org>

3.6

Keimbelastung

Ansiedlung (Population) von lebensfähigen Mikroorganismen auf bzw. in einem Produkt und/oder einem Sterilbarrieresystem

[ISO/TS 11139:2006, Definition 2.2]

ANMERKUNG Bezogen auf die aseptische Herstellung ist die interessierende Keimbelastung die Keimbelastung, die sich auf oder im Produkt befindet, einschließlich aller beeinflussenden Faktoren, wie z. B. Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukten, anderer Bestandteile und Ausrüstung.

3.7

Biodekontamination

Entfernung einer mikrobiellen Kontamination oder deren Verringerung auf ein vertretbares Niveau

A1 gestrichener Text A1

3.8

Reinigung

Entfernung der Kontamination von einem Gegenstand bis zu dem Maß, das für die weitere Aufbereitung oder die vorgesehene Verwendung notwendig ist

[ISO/TS 11139:2006, Definition 2.7]

3.9

Kombinationsprodukt

Produkt, das aus Arzneimittel/Medizinprodukt, Arzneimittel/Biologika oder Arzneimittel/Medizinprodukt/Biologika besteht, die physikalisch, chemisch oder auf andere Weise kombiniert oder gemischt sind, und das als eine Einheit hergestellt wird

3.10

Korrektur

Maßnahme zur Beseitigung eines erkannten Fehlers

ANMERKUNG Eine Korrektur kann im Zusammenhang mit einer Korrekturmaßnahme vorgenommen werden.

[ISO 9000:2005, Definition 3.6.6]

3.11

Korrekturmaßnahme

Maßnahme zur Beseitigung der Ursache eines erkannten Fehlers oder einer anderen erkannten unerwünschten Situation

[ISO 9000:2005, Definition 3.6.5]

ANMERKUNG 1 Für einen aufgetretenen Fehler kann es mehr als eine Ursache geben.

ANMERKUNG 2 Eine Korrekturmaßnahme wird ergriffen, um das erneute Auftreten eines Fehlers zu verhindern, während eine **Vorbeugungsmaßnahme** (3.29) ergriffen wird, um das Auftreten des Fehlers zu verhindern.

ANMERKUNG 3 Es besteht ein Unterschied zwischen Korrektur und Korrekturmaßnahme.

ANMERKUNG 4 Korrekturmaßnahmen können einer Prüfung von Änderungen unterzogen werden.

3.12

kritischer Arbeitsbereich

Stelle innerhalb eines aseptischen Arbeitsbereichs, an der das Produkt und kritische Oberflächen der Umgebung direkt ausgesetzt sind

3.13

kritische Oberfläche

Oberfläche, die mit einem Produkt oder dessen Behälter oder Verschlüssen in Kontakt kommt oder auf diese direkt beeinflusst

3.14

Entpyrogenisierung

validiertes Verfahren, das dafür ausgelegt ist, Endotoxine zu entfernen oder zu deaktivieren

3.15

Designqualifizierung

Verifizierung, dass die für Einrichtungen, Geräte oder Systeme vorgeschlagene Spezifikation für den vorgesehen Verwendungszweck geeignet ist

[ISO/TS 11139:2006, Definition 2.12]

3.16

direkter unterstützender Bereich

Schutzbereich, der einen kritischen Arbeitsbereich direkt umgibt

3.17

Desinfektionsmittel

chemisches Mittel, das in der Lage ist, die Anzahl lebensfähiger Mikroorganismen zu reduzieren

3.18

Desinfektion

Beseitigung, Zerstörung oder Deaktivierung von Mikroorganismen auf Gegenständen oder auf Oberflächen

[ISO 14644-5:2004, Definition 3.1.4]

3.19

Endotoxin

ein aus Lipopolysacchariden bestehender Bestandteil der Zellwand gramnegativer Bakterien, der hitzestabil ist und bei Menschen und Tieren eine Vielzahl entzündlicher Reaktionen auslöst

3.20

Umgebungsisolate

Umgebungsflora

in Bearbeitungs- oder Produktionsbereichen vorhandene und/oder isolierte Mikroorganismen

3.21

Ankleideverfahren (für Schutzkleidung)

definierte Schritte zur Verringerung eines Kontaminationsrisikos beim Anziehen von Schutzkleidung, die notwendig ist, um den **APA** (3.5) zu betreten

3.22

Produkt für die Gesundheitsfürsorge

Medizinprodukt(e) einschließlich In-vitro-Diagnostika sowie Arzneimittel einschließlich biologischer Arzneimittel

[ISO/TS 11139:2006, Definition 2.20]

3.23

Schwebstofffilter

HEPA-Filter

(en: high efficiency particulate air filter)

Rückhaltematrix mit einem Mindestabscheidegrad für Partikel von 99,97 % (d. h. einem maximalen Partikeldurchlassgrad von 0,03 % bei einer Partikelgröße von 0,3 µm)

3.24

indirekter unterstützender Bereich

Stelle innerhalb eines aseptischen Arbeitsbereiches, die den direkten unterstützenden Bereich schützt

ANMERKUNG Der erforderliche Reinheitsgrad des indirekten unterstützenden Bereichs hängt von den mit der aseptischen Herstellung verbundenen Tätigkeiten **A₁** und Technologien ab. **A₁**

3.25

Abnahmebeurteilung

IQ

(en: installation qualification)

Verfahren zum Erbringen und Dokumentieren des Nachweises, dass die Ausrüstung ihrer Spezifikation entsprechend bereitgestellt und installiert wurde

[ISO/TS 11139:2006, Definition 2.22]

3.26

Isolator

Umhüllung, die in der Lage ist, das Eindringen von Kontaminanten durch eine physische innen-/außenliegende Trennung zu verhindern und die einer reproduzierbaren Biodekontamination des Innenraums unterzogen werden kann

ANMERKUNG Die Größe eines Isolators kann von einem kleinen Kasten bis zu einem großen Raum reichen.

3.27

Funktionsbeurteilung

OQ

(en: operational qualification)

Verfahren zum Erbringen und Dokumentieren des Nachweises, dass die installierte Ausrüstung innerhalb vorgegebener Grenzwerte ihre Funktion erfüllt, wenn sie bestimmungsgemäß eingesetzt wird

[ISO/TS 11139:2006, Definition 2.27]

3.28

Leistungsbeurteilung

PQ

(en: performance qualification)

Verfahren zum Erbringen und Dokumentieren des Nachweises, dass die Ausrüstung, so wie sie installiert ist, und wenn sie bestimmungsgemäß betrieben wird, beständig den vorgegebenen Kriterien entsprechend arbeitet und damit Produkte liefert, die ihrer Spezifikation entsprechen

[ISO/TS 11139:2006, Definition 2.30]

3.29

Vorbeugungsmaßnahme

Maßnahme zur Beseitigung der Ursache eines möglichen Fehlers oder einer anderen möglichen unerwünschten Situation

[ISO 9000:2005, Definition 3.6.4]

ANMERKUNG 1 Für einen möglichen Fehler kann es mehr als eine Ursache geben.

ANMERKUNG 2 Eine Vorbeugungsmaßnahme wird ergriffen, um das Auftreten eines Fehlers zu verhindern, während eine **Korrekturmaßnahme** (3.11) ergriffen wird, um das erneute Auftreten des Fehlers zu verhindern.

3.30

Qualifizierung

dokumentiertes Verfahren, das vom Hersteller des Produktes für die Gesundheitsfürsorge angewendet wird, um die Zuverlässigkeit und Eignung der Geräte und/oder Verfahren vor der Zulassung für den Einsatz bei der Herstellung sicherzustellen

ANMERKUNG Die Qualifizierung von Geräten bzw. Verfahren umfasst in der Regel die **Abnahmebeurteilung** (3.25), die **Funktionsbeurteilung** (3.27) und die **Leistungsbeurteilung** (3.28).

3.31

Risikobeherrschung

Prozess, in dem Entscheidungen getroffen und Maßnahmen implementiert werden, durch die Risiken auf festgelegte Bereiche verringert oder auf diesen gehalten werden

[ISO 14971:2007, Definition 2.19]

3.32

SD-Modul

(en: separative device)

Vorrichtung, bei der bautechnische und strömungstechnische Maßnahmen angewandt werden, um sichere Stufen der Abtrennung zwischen dem Inneren und dem Äußeren eines definierten Volumens zu erzeugen

ANMERKUNG Beispiele branchenspezifischer SD-Module sind Reinflufthauben, geschlossene Kabinen, Handschuhboxen, Isolatoren und Minienvironments.

[ISO 14644-7:2004, Definition 3.17]

3.33

Schicht

Arbeitsschicht

Zeitplanungseinheit für die Arbeitszeit oder Produktion für eine bestimmte einzelne Gruppe von Mitarbeitern

ANMERKUNG Eine Schicht dauert üblicherweise nicht länger als 12 h.

3.34

steril

frei von lebensfähigen Mikroorganismen

[ISO/TS 11139:2006, Definition 2.43]

ANMERKUNG In der Praxis lässt sich eine solche absolute Behauptung über die Freiheit von Mikroorganismen nicht beweisen, siehe **Sterilisation** (3.35).

3.35

Sterilisation

validiertes Verfahren zur Befreiung eines Produkts von lebensfähigen Mikroorganismen

[ISO/TS 11139:2006, Definition 2.47]

3.36

Sterilisation in der Endverpackung

Verfahren, bei dem das Produkt innerhalb seines Sterilbarrieresystems sterilisiert wird

[ISO/TS 11139:2006, Definition 2.52]

3.37

Hochleistungs-Schwebstofffilter

ULPA-Filter

(en: ultra low penetration air filter)

Matrix mit einem Mindestabscheidegrad von 99,999 % bei einer Partikelgröße von 0,3 µm

3.38

gleichgerichteter Luftstrom

Luftströmung mit einer festgelegten Richtung

3.39

Grundoperation

festgelegter chemischer oder physikalischer Schritt in einem Herstellungsprozess

ANMERKUNG Siehe Beispiel für ein Ablaufdiagramm in Anhang A.

3.40

Validierung

dokumentiertes Verfahren zum Erbringen, Aufzeichnen und Interpretieren der Ergebnisse, die für den Nachweis benötigt werden, dass ein Verfahren beständig Produkte liefert, die den vorgegebenen Spezifikationen entsprechen

[ISO/TS 11139:2006, Definition 2.55]

3.41 ungünstigster Fall „Worst Case“

Reihe von Bedingungen, die die größte Belastung hinsichtlich der Unversehrtheit (Integrität) und Sicherheit des Produktes darstellen, die bei der Routineproduktion vertretbar ist

4 Elemente eines Qualitätsmanagementsystems

4.1 Allgemeines

4.1.1 Es muss ein Qualitätsmanagementsystem, das der Art der Arbeitsabläufe entspricht, eingeführt werden, um die Lenkung aller Tätigkeiten sicherzustellen, die die aseptische Herstellung beeinflussen **[A1]** (z. B. ISO 9001 und/oder ISO 13485 **[A1]**). **[A1]** gestrichener Text **[A1]**

ANMERKUNG Eine Anleitung zur Auswahl eines geeigneten Modells ist in ISO 9004 und ISO/TR 14969 angeführt.

4.1.2 Für jede Phase der Entwicklung, Validierung, Routineüberwachung und -kontrolle des aseptischen Verfahrens müssen dokumentierte Verfahren erstellt und eingeführt werden.

4.1.3 Die in diesem Teil von ISO 13408 geforderten Dokumente müssen von hierfür benanntem Personal überprüft und genehmigt werden.

4.1.4 Aufzeichnungen zur Entwicklung, Validierung, Routineüberwachung und -kontrolle müssen aufbewahrt werden, um den Nachweis der Übereinstimmung mit den Anforderungen von diesem Teil von ISO 13408 zu erbringen.

4.2 Zuweisung von Verantwortlichkeiten

4.2.1 Die Verantwortlichkeiten und Befugnis für die Einführung, Durchführung und Überwachung der im vorliegende Teil von ISO 13408 beschriebenen Verfahren müssen nach den Festlegungen in ISO 13485 qualifiziertem Personal übertragen werden.

4.2.2 Das Management ist verantwortlich für die Sicherstellung, dass eine hinreichende Anzahl an qualifizierten Arbeitnehmern zur Durchführung der erforderlichen Arbeiten vorhanden ist und dass eine Aufsicht erfolgt. Das Management muss regelmäßig die Leistung des Qualitätsmanagementsystems überprüfen, um Bereiche festzustellen, die einer Verbesserung bedürfen.

4.2.3 Wenn die Anforderungen von diesem Teil von ISO 13408 von einzelnen Organisationen mit unabhängigen Qualitätsmanagementsystemen übernommen werden, müssen die Verantwortlichkeiten und Befugnis jeder Seite festgelegt werden.

4.3 Kalibrierung

4.3.1 Für die Kalibrierung aller Messgeräte bzw. Messsysteme muss ein dokumentiertes Verfahren festgelegt werden.

4.3.2 Die Genauigkeit und Toleranz aller Messgeräte müssen für **[A1]** die zu messenden Parameter **[A1]** angemessen sein.

5 Definition des aseptischen Verfahrens

5.1 Allgemeines

5.1.1 Die aseptische Herstellung ist eine Tätigkeit, die sich aus vielen Grundoperationen zusammensetzt, die wirksam zu kombinieren sind, um die Sterilität aufrechtzuerhalten.

Der Zweck der Definition des aseptischen Verfahrens ist das Erreichen eines umfassenden Verständnisses der Integration der unterschiedlichen erforderlichen Elemente. Typische Elemente sind in Anhang B angeführt.