

DIN EN ISO 13408-1



ICS 11.080.01

Ersatz für
DIN EN ISO 13408-1:2013-08

**Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge –
Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2008, einschließlich
Amd 1:2013);
Deutsche Fassung EN ISO 13408-1:2015**

Aseptic processing of health care products –
Part 1: General requirements (ISO 13408-1:2008, including Amd 1:2013);
German version EN ISO 13408-1:2015

Traitement aseptique des produits de santé –
Partie 1: Exigences générales (ISO 13408-1:2008, y compris Amd 1:2013);
Version allemande EN ISO 13408-1:2015

Gesamtumfang 70 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 13408-1:2015) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ (Sekretariat: BSI, Vereinigtes Königreich) unter Beteiligung deutscher Experten erstellt.

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

Per Beschluss des Technischen Büros von CEN (Resolution CEN/BT C50/2015) wurden die Anhänge ZA, ZB und ZC sowie das Europäische Vorwort aktualisiert und im Juni 2015 als Neuausgabe EN ISO 13408-1:2015 veröffentlicht. Daraus resultiert die vorliegende Neuausgabe der DIN EN ISO 13408-1. Die Norm enthält unverändert ISO 13408-1:2008 einschließlich der Änderung 1:2013.

DIN 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: Isolatorensysteme
- Teil 7: Aseptische Qualifizierung von festen Medizinprodukten und Kombinations-Medizinprodukten

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 13408-1:2013-08 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aktualisierung des Europäischen Vorwortes;
- b) Aktualisierung des informativen Anhangs ZA über den Zusammenhang zwischen der Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 90/385/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften über aktive implantierbare medizinische Geräte;
- c) Aktualisierung des informativen Anhangs ZB über den Zusammenhang zwischen der Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte;
- d) Aktualisierung des informativen Anhangs ZC über den Zusammenhang zwischen der Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 98/79/EG über *In-Vitro*-Diagnostika.

Frühere Ausgaben

DIN EN 13824: 2005-02

DIN EN ISO 13408-1: 2011-09, 2013-08

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, einschließlich Amd 1:2013)

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

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

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 20. Mai 2015 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, der ehemaligen jugoslawischen 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, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



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

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

Inhalt

	Seite
Vorwort	5
Einleitung	7
1 Anwendungsbereich	9
2 Normative Verweisungen	9
3 Begriffe	10
4 Elemente eines Qualitätsmanagementsystems	15
4.1 Allgemeines	15
4.2 Zuweisung von Verantwortlichkeiten	15
4.3 Kalibrierung	16
5 Definition des aseptischen Verfahrens	16
5.1 Allgemeines	16
5.2 Risikomanagement	16
5.2.1 Allgemeines	16
5.2.2 Identifizierung von mikrobiologischen Kontaminationsrisiken	17
5.2.3 Beurteilung von Kontaminationsrisiken	18
5.2.4 Überwachung und Nachweis von Kontamination	18
5.2.5 Verhinderung von Kontamination	19
6 Herstellungsumgebung	19
6.1 Allgemeines	19
6.2 Gestaltung/Auslegung der Herstellungsumgebung	20
6.2.1 Allgemeines	20
6.2.2 Konstruktionsmerkmale	20
6.3 Räumliche Anordnung	21
6.3.1 Allgemeines	21
6.3.2 Kritischer Arbeitsbereich	21
6.3.3 Direkte unterstützende Bereiche	22
6.3.4 Indirekte unterstützende Bereiche	22
6.3.5 Material-Luftschleusen und -Durchreichen sowie Öffnungen zur Produktentnahme	22
6.3.6 Personal-Luftschleusen	23
6.3.7 Nebenbereiche	23
6.4 Material- und Personalfluss	23
6.4.1 Allgemeines	23
6.4.2 Einbringen von Materialien und Bestandteilen in den APA	24
6.5 Raumlufttechnische Anlage	24
6.5.1 Allgemeines	24
6.5.2 Luftbehandlung	24
6.5.3 Luftströmungsprofile	25
6.5.4 Temperatur und relative Luftfeuchte	25
6.5.5 HEPA-Filter (einschließlich UPLA-Filtern)	25
6.6 Qualifizierung von Reinräumen	26
6.7 Medienversorgung und Hilfsgeräte	26
6.7.1 Allgemeines	26
6.7.2 Wasser und Abwasser	26

6.7.3	Gase	26
6.7.4	Vakuumversorgungseinrichtung.....	27
6.8	Umgebungs- und personalbezogene Überwachungsprogramme.....	27
6.8.1	Allgemeines	27
6.8.2	Probenahme für die Überwachung der Partikelsituation.....	28
6.8.3	Probenahme zur mikrobiologischen Überwachung der Umgebung	28
6.8.4	Überwachung des Personals	28
6.8.5	Überwachungsverfahren	28
6.8.6	Auswertung der Überwachungsdaten	29
7	Ausrüstung.....	31
7.1	Qualifizierung	31
7.1.1	Allgemeines	31
7.1.2	Anforderungen des Anwenders	31
7.1.3	Designqualifizierung.....	31
7.1.4	Abnahmebeurteilung.....	32
7.1.5	Funktionsbeurteilung.....	32
7.1.6	Leistungsbeurteilung.....	32
7.1.7	Erneute Beurteilung.....	32
7.2	Wartung der Ausrüstung	33
7.2.1	Planmäßige vorbeugende Wartung.....	33
7.2.2	Außerplanmäßige Wartung	33
8	Personal	34
8.1	Allgemeines	34
8.2	Aus- und Weiterbildung für Tätigkeiten im APA	34
8.3	Umkleideverfahren.....	36
8.3.1	Allgemeines	36
8.3.2	Umkleiden vor dem Betreten des APA	36
8.4	Gesundheitszustand der Mitarbeiter	37
9	Herstellung des Produktes.....	37
9.1	Erreichen und Aufrechterhaltung der Sterilität	37
9.1.1	Sterilisation von Bestandteilen	37
9.1.2	Entpyrogenisierung.....	38
9.1.3	Sterilisation des Produktes	38
9.2	Dauer des Herstellungsverfahrens	38
9.3	Aseptische Herstellungsverfahren.....	39
9.4	Reinigung und Desinfektion von Anlagen	39
9.4.1	Allgemeines	39
9.4.2	Reinigung.....	39
9.4.3	Desinfektion.....	40
9.4.4	Für die Reinigung/Desinfektion im APA eingesetzte Ausrüstung.....	40
9.4.5	Überwachung der Wirksamkeit von Reinigung und Desinfektion	40
9.4.6	Wirksamkeit von Desinfektionsverfahren	41
9.5	Reinigung, Desinfektion und Sterilisation der Ausrüstung.....	41
9.5.1	Allgemeines	41
9.5.2	Reinigung der Ausrüstung	41
9.5.3	Desinfektion der Ausrüstung.....	42
9.5.4	Sterilisation von kritischen Oberflächen.....	42
9.5.5	Kontrolle von Endotoxinen auf kritischen Oberflächen	42
10	Verfahrenssimulation.....	42
10.1	Allgemeines	42
10.2	Auswahl der Medien und Förderung des Wachstums	43
10.3	Simulationsverfahren	43
10.4	Bebrütung und Überprüfung der mit Medien gefüllten Einheiten.....	44
10.5	Erste Leistungsbeurteilung.....	45

10.5.1	Allgemeines	45
10.5.2	Zu befüllende Anzahl.....	45
10.5.3	Annahmekriterien.....	45
10.6	Regelmäßige Leistungsbeurteilung.....	46
10.6.1	Anforderungen an die Zeitplanung.....	46
10.6.2	Zu befüllende Anzahl.....	46
10.6.3	Annahmekriterien.....	46
10.7	Wiederholung der ersten Leistungsbeurteilung.....	46
10.8	Dokumentation der Verfahrenssimulationen	47
10.9	Weiterer Umgang mit dem abgefüllten Produkt.....	47
11	Prüfung auf Sterilität.....	48
11.1	Allgemeines	48
11.2	Untersuchung der positiven Einheiten aus der Prüfung auf Sterilität.....	49
Anhang A (informativ) Beispiel für ein Ablaufdiagramm.....		50
Anhang B (informativ) Typische Elemente der Definition eines aseptischen Verfahrens.....		51
Anhang C (informativ) Beispiele für spezielle Risiken		52
Anhang D (informativ) Vergleich der Klassifizierung von Reinräumen		54
Anhang E (informativ) Spezifikation des im Verfahren verwendeten Wassers.....		55
E.1	Rohwasser	55
E.2	Behandeltes Rohwasser	55
E.3	Gereinigtes Wasser	55
E.4	Wasser für Injektionszwecke	56
Anhang F (informativ) Aseptischer Arbeitsbereich.....		57
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte		58
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte		60
Anhang ZC (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 98/79/EG über <i>In-Vitro</i> -Diagnostika.....		62
Literaturhinweise.....		64

Vorwort

Der Text von ISO 13408-1:2008 einschließlich Änderung 1:2013, wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als EN ISO 13408-1:2015 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 2015, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Dezember 2015 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 ersetzt EN ISO 13408-1:2011.

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 Bestandteile dieses Dokuments sind.

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokumentes erforderlich. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen). Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Jedoch sollte der Anwender für die weitere Verwendung dieser Norm im Sinne von Anhang ZA, ZB oder ZC, immer prüfen, dass jedes zitierte Dokument nicht ersetzt worden ist, und dass dessen relevanter Inhalt immer noch als der allgemein anerkannte Stand der Technik erachtet werden kann.

Wenn in der ISO Norm eine IEC- oder ISO-Norm zitiert ist, so sollte dies als normative Verweisung auf die entsprechende EN-Norm verstanden werden, sofern vorhanden, und andernfalls auf die datierte Ausgabe der ISO- oder IEC-Norm, wie unten aufgeführt.

ANMERKUNG Die Art und Weise, in der diese zitierten Dokumente in den normativen Anforderungen zitiert sind, bestimmt das Ausmaß (als Ganzes oder teilweise), für die sie gelten.

Tabelle — Zusammenhang zwischen den normativen Verweisungen und datierten EN- und ISO-Normen

Normative Verweisungen, wie in Abschnitt 2 der ISO-Norm aufgeführt	Äquivalente datierte Norm	
	EN	ISO
ISO 9001	EN ISO 9001:2008	ISO 9001:2008
ISO 11135	EN ISO 11135:2014	ISO 11135:2014
ISO 11137-1	EN ISO 11137-1:2006 + A1:2013	ISO 11137-1:2006 + A1:2013
ISO 11137-2	EN ISO 11137-2:2013	ISO 11137-2:2013

Normative Verweisungen, wie in Abschnitt 2 der ISO-Norm aufgeführt	Äquivalente datierte Norm	
	EN	ISO
ISO 13408-2	EN ISO 13408-2:2011	ISO 13408-2:2011
ISO 13408-3	EN ISO 13408-3:2011	ISO 13408-3:2011
ISO 13408-4	EN ISO 13408-4:2011	ISO 13408-4:2011
ISO 13408-5	EN ISO 13408-5:2011	ISO 13408-5:2011
ISO 13408-6	EN ISO 13408-6:2011 + A1:2013	ISO 13408-6:2011 + A1:2013
ISO 13485	EN ISO 13485:2012	ISO 13485:2003
ISO 14160	EN ISO 14160:2011	ISO 14160:2011
ISO 14644-1	EN ISO 14644-1:1999	ISO 14644-1:1999
ISO 14644-2	EN ISO 14644-2:2000	ISO 14644-2:2000
ISO 14644-3	EN ISO 14644-3:2005	ISO 14644-3:2005
ISO 14644-4	EN ISO 14644-4:2001	ISO 14644-4:2001
ISO 14644-5	EN ISO 14644-5:2004	ISO 14644-5:2004
ISO 14644-7	EN ISO 14644-7:2004	ISO 14644-7:2004
ISO 14698-1	EN ISO 14698-1:2003	ISO 14698-1:2003
ISO 14698-2	EN ISO 14698-2:2003 + A1:2006	ISO 14698-2:2003 + A1:2006
ISO 14937	EN ISO 14937:2009	ISO 14937:2009
ISO 14971	EN ISO 14971:2012	ISO 14971:2007
ISO 17665-1	EN ISO 17665-1:2006	ISO 17665-1:2006
ISO 20857	EN ISO 20857:2013	ISO 20857:2013

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). 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.

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 Gesamtthema 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).

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, *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.

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

3.5

aseptischer Arbeitsbereich

APA

(en: antiseptic processing area)

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

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

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 und Technologien ab.

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 Reinlufthauben, 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 (z. B. ISO 9001 und/oder ISO 13485).

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