

DIN EN ISO 13408-1



ICS 11.080.01

Ersatz für
DIN EN ISO 13408-1:2015-12**Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge –
Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2023);
Deutsche Fassung EN ISO 13408-1:2024**

Aseptic processing of health care products –
Part 1: General requirements (ISO 13408-1:2023);
German version EN ISO 13408-1:2024

Traitement aseptique des produits de santé –
Partie 1: Exigences générales (ISO 13408-1:2023);
Version allemande EN ISO 13408-1:2024

Gesamtumfang 101 Seiten

DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech)

Nationales Vorwort

Der Text von ISO 13408-1:2023 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und vom Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ als EN ISO 13408-1:2024 übernommen, dessen Sekretariat von BSI (Vereinigtes Königreich) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 176-03-10 AA „Aseptische Herstellung“ im DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech).

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

IEC 61882	siehe	DIN EN 61882 (VDE 0050-8)
ISO 5667-13:2011	siehe	DIN EN ISO 5667-13:2011-08
ISO 9000:2015	siehe	DIN EN ISO 9000:2015-11
ISO 10993-17	siehe	DIN EN ISO 10993-17
ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11137 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 11139:2018	siehe	DIN EN ISO 11139:2019-05
ISO 11607-1	siehe	DIN EN ISO 11607-1
ISO 11607-2	siehe	DIN EN ISO 11607-2
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 13408-7:2012	siehe	DIN EN ISO 13408-7:2015-11
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 14160	siehe	DIN EN ISO 14160
ISO 14644-1:2015	siehe	DIN EN ISO 14644-1:2016-06
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 14644-7	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 17665 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 17665 (alle Teile)
ISO 18362	siehe	DIN EN ISO 18362**
ISO 20857	siehe	DIN EN ISO 20857
ISO 24963-5	siehe	DIN EN ISO 24963-5

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

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 13408-1:2015-12 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) eine vollständige Neugliederung des Dokuments;
- b) Einfügung eines Diagramms zur Erläuterung der Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362;
- c) Überarbeitung der normativen Verweisungen;
- d) Abgleich der Definitionen mit ISO 11139:2018;
- e) Neuausrichtung des Dokuments, um aktuelle und zukünftige Fortschritte bei Technologien der sterilen Herstellung basierend auf der Erkenntnis zu berücksichtigen, dass die klassische aseptische Herstellung durch neue Ansätze in der aseptischen Herstellung transformiert wird;
- f) Förderung der Prinzipien der aseptischen Herstellung und der systematischen Implementierung eines Qualitätsrisikomanagements (QRM) u. a. hinsichtlich des Designs aseptischer Verfahren und der Kontrolle von mikrobiologischer und partikulärer Kontamination;
- g) Bereitstellung von Leitlinien für verschiedene Arten der aseptischen Herstellung, von beispielsweise manuellen Herstellungssystemen bis hin zu automatisierten robotergestützten Herstellungssystemen;
- h) Streichung von Tabellen aus der vorhergehenden Ausgabe dieses Dokuments, die Annahmekriterien für die Qualifizierung und Requalifizierung von Verfahrenssimulationen (Medienabfüllung) enthielten;
- i) Anregung der Einführung neuartiger Technologien der aseptischen Herstellung und einer fortlaufenden Prozessoptimierung, um die Sicherstellung der Sterilität zu verbessern;
- j) Anerkennung, dass alternative mikrobiologische Verfahren oder mikrobiologische Schnellverfahren frühzeitige mikrobiologische Daten liefern, die entscheidend für die Prozessüberwachung und -kontrolle und die Produktfreigabe sind;
- k) Einfügung einer Reihe informativer Anhänge, die Leitlinien für die Festlegung eines aseptischen Verfahrens enthalten, einschließlich der zu beachtenden Risiken, aseptischer Arbeitsbereiche, Klassifizierung von Reinräumen, Prozessablauf bei aseptischen Verfahren, geschlossener Systeme und Robotik und Qualifizierung eines Reinraumbekleidungssystems.
- l) Norm redaktionell überarbeitet.

Frühere Ausgaben

DIN EN 13824: 2005-02

DIN EN ISO 13408-1: 2011-09, 2013-08, 2015-12

* Die Norm wurde zurückgezogen und durch DIN EN 17141 ersetzt.

** Zurzeit Entwurf.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN 17141, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Biokontaminationskontrolle*

DIN EN 61882 (VDE 0050-8), *HAZOP-Verfahren (HAZOP-Studien) — Anwendungsleitfaden*

DIN EN ISO 5667-13:2011-08, *Wasserbeschaffenheit — Probenahme — Teil 13: Anleitung zur Probenahme von Schlämmen (ISO 5667-13:2011); Deutsche Fassung EN ISO 5667-13:2011*

DIN EN ISO 9000:2015-11, *Qualitätsmanagementsysteme — Grundlagen und Begriffe (ISO 9000:2015); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 9000:2015*

DIN EN ISO 10993-17, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Toxikologische Risikobewertung von Medizinproduktbestandteilen*

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

DIN EN ISO 11137 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen*

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*

DIN EN ISO 11607-1, *Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte — Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme*

DIN EN ISO 11607-2, *Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte — Teil 2: Validierungsanforderungen an Prozesse der Formgebung, Siegelung und des Zusammenstellens*

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

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: Isolatorenssysteme*

DIN EN ISO 13408-7:2015-11, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 7: Alternative Verfahren für Medizinprodukte und Kombinationsprodukte (ISO 13408-7:2012); Deutsche Fassung EN ISO 13408-7:2015*

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 Einmalgebrauch, 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 14644-1:2016-06, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration (ISO 14644-1:2015); Deutsche Fassung EN ISO 14644-1:2015*

DIN EN ISO 14644-2, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 2: Überwachung zum Nachweis der Reinraumleistung bezüglich Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration*

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 14644-7, *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 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 17665 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze*

E DIN EN ISO 18362, *Herstellung von zellbasierten Gesundheitsprodukten — Kontrolle der mikrobiellen Risiken während der Verarbeitung*

DIN EN ISO 20857, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Trockene Hitze — Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 24963-5, *Schwebstofffilter und Filtermedien zur Abscheidung von Partikeln aus der Luft — Teil 5: Prüfverfahren für Filterelemente*

– Leerseite –

Deutsche Fassung

Aseptische Herstellung von Produkten für die
Gesundheitsfürsorge —
Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2023)

Aseptic processing of health care products —
Part 1: General requirements (ISO 13408-1:2023)

Traitement aseptique des produits de santé —
Partie 1: Exigences générales (ISO 13408-1:2023)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 2. Juli 2023 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	6
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745	7
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/746	10
Vorwort	12
Einleitung	14
1 Anwendungsbereich	17
2 Normative Verweisungen	17
3 Begriffe	17
4 Allgemeines	25
5 Prinzipien der aseptischen Herstellung	26
5.1 Allgemeines	26
5.2 Anwendung eines aseptischen Verfahrens	27
5.3 Kernelemente	28
5.4 Aseptische Arbeitsbereiche	29
5.4.1 Allgemeines	29
5.4.2 Kritischer Verarbeitungsbereich	29
5.4.3 Direkte unterstützende Bereiche	29
5.4.4 Indirekte unterstützende Bereiche	30
6 Verfahrensdesign, Entwicklung und Risikomanagement	30
6.1 Allgemeines	30
6.2 Verfahrensdesign	32
6.3 Risikobeurteilung	32
6.4 Identifizierung von kritischen Kontrollpunkten und Prozessparametern	33
6.5 Handhabung und Verarbeitung	33
6.6 Umgang mit Umgebung und Luft	33
6.7 Materialien	34
6.8 Personal	35
6.8.1 Allgemeines	35
6.8.2 Ausbildung	35
6.8.3 Gesundheit	35
6.8.4 Eingriffe	36
6.8.5 Wartungspersonal	36
6.8.6 Reinraumbekleidungssystem	36
6.9 Ausrüstung für die aseptische Herstellung	37
6.9.1 Allgemeines	37
6.9.2 Automatisierte Verfahren und Robotik	38
6.9.3 Systeme für den Einmalgebrauch und Verbindungsvorrichtungen	38
6.9.4 Zusatzausrüstung und Versorgungseinrichtungen	38
6.10 Bestandteile	39
6.11 Produktbezogene sicherheitstechnische Anforderungen	39
6.12 Verfahren für die aseptische Endverpackung	39
6.13 Bewegungsmanagement	40
6.13.1 Containment	40
6.13.2 Kreuzkontamination	40
6.13.3 Einbringen von Gegenständen	40
6.13.4 Entnahme	41
6.13.5 Abfallmanagement	41

6.14	Dauer des Herstellungsverfahrens	41
7	Kontaminationskontrollstrategie (CCS)	42
7.1	Allgemeines	42
7.2	Reinigungs- und Desinfektionsprogramme	42
7.2.1	Allgemeines	42
7.2.2	Reinigung	43
7.2.3	Desinfektion	43
7.2.4	Für die Reinigung und Desinfektion im APA eingesetzte Ausrüstung	44
7.2.5	Validierung des Reinigungsverfahrens	44
7.2.6	Validierung des Desinfektionsverfahrens	44
7.2.7	Reinigung und Desinfektion der Ausrüstung	45
7.2.8	Reinigungs- und Desinfektionsverfahren	45
7.3	Sterilisation	46
7.3.1	Allgemeines	46
7.3.2	Sterilisationsverfahren	46
7.3.3	Sterilisierausrüstung	46
7.3.4	Sterilisationsdurchführung	46
7.3.5	Post-aseptische abtötende Behandlungen	47
7.3.6	Kontrolle von Endotoxinen	47
7.3.7	Entpyrogenisierung	47
7.4	Aufrechterhaltung der Sterilität	48
7.5	Wartungs- und Kalibrierprogramme	50
7.5.1	Wartungspersonal	50
7.5.2	Geplante Wartungsarbeiten	51
7.5.3	Außerplanmäßige Wartung	51
7.5.4	Kalibrierung der Ausrüstung	52
7.6	Umgebungsüberwachung	52
7.6.1	Allgemeines	52
7.6.2	Probenahme für die Überwachung nicht-lebensfähiger Partikel	53
7.6.3	Probenahme zur mikrobiologischen Überwachung der Umgebung	53
7.7	Containment hochwirksamer oder giftiger Substanzen	54
8	Nachweis der Wirksamkeit	54
8.1	Qualifizierung und Validierung der Ausrüstung	54
8.1.1	Allgemeines	54
8.1.2	Lastenheft	54
8.1.3	Designqualifizierung	55
8.1.4	Installationsqualifizierung (IQ)	55
8.1.5	Funktionsqualifizierung (OQ)	55
8.1.6	Leistungsqualifizierung (PQ)	56
8.1.7	Requalifizierung	56
8.2	Validierung des aseptischen Verfahrens	56
8.2.1	Allgemeines	56
8.2.2	Einführung und Organisation von Eingriffen	56
8.2.3	Verfahrenssimulation	57
8.2.4	Aseptische Initialqualifizierung	59
8.2.5	Regelmäßige Leistungsrequalifizierung	60
8.2.6	Wiederholung der aseptischen Initialqualifizierung	61
8.2.7	Dokumentation der Verfahrenssimulationen	61
8.2.8	Weiterer Umgang mit dem abgefüllten Produkt	62
8.2.9	Überlegungen hinsichtlich des Lebenszyklus aseptischer Verfahren	62
8.3	Aufrechterhaltung des Verfahrens	63
8.3.1	Allgemeines	63
8.3.2	Überprüfung des Herstellungsverfahrens	63
8.3.3	Änderungen oder Entwicklungen am Herstellungsverfahren	64
9	Produktfreigabe	64
9.1	Allgemeines	64
9.2	Prüfung auf Sterilität	64

9.3	Prüfung auf Bakterien-Endotoxine	65
9.4	Prüfung auf Mykoplasma	65
9.5	Mikrobiologische Schnellverfahren und alternative mikrobiologische Verfahren	65
Anhang A	(informativ) Die aseptische Herstellung — Typische Elemente	66
Anhang B	(informativ) Risikomanagement	67
B.1	Allgemeines	67
B.2	Verfahren zum Qualitätsrisikomanagement	67
B.2.1	Risikobeurteilung	67
B.2.2	Risikokontrolle	68
B.2.3	Risikokommunikation	68
B.2.4	Risikoüberprüfung	68
B.3	Instrumente zur Risikobeurteilung	69
B.3.1	Allgemeines	69
B.3.2	Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA)	69
B.3.3	Fehlerbaumanalyse	71
B.3.4	HAZOP-Analyse	72
B.3.5	Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte (HACCP)	72
B.3.6	Vereinfachte Risikobeurteilung	73
Anhang C	(informativ) Typische Arbeitsbereiche	74
C.1	Allgemeines	74
C.2	Beispielaufbau eines aseptischen Arbeitsbereichs (APA)	77
Anhang D	(informativ) Vergleich der Klassifizierungen von Reinräumen und Filtern	79
Anhang E	(informativ) Beispiel für ein Flussdiagramm eines aseptischen Verfahrens	83
Anhang F	(informativ) Geschlossene Systeme und Robotik	84
F.1	Allgemeines	84
F.2	Systeme für den Einmalgebrauch als geschlossene Systeme in einem aseptischen Verfahren	85
F.3	Robotik	86
Anhang G	(informativ) Qualifizierung eines Systems für sterile Reinraumbekleidung	87
G.1	Allgemeines	87
G.2	Designqualifizierung	87
G.2.1	Allgemeines	87
G.2.2	Materialqualifizierungen	87
G.2.3	Leistungsprüfung	88
G.2.4	Stabilitätsprüfung von sterilen Reinraumkleidungsstücken und Zubehörteilen	88
G.2.5	Bewertung der Gebrauchstauglichkeit	89
G.3	Installationsqualifizierung (IQ)	89
G.4	Funktionsqualifizierung (OQ)	89
G.5	Leistungsqualifizierung (PQ)	90
Anhang H	(informativ) Mikrobiologische Schnellverfahren und alternative mikrobiologische Verfahren	91
Literaturhinweise		93

Bilder

Bild 1	— Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362	16
Bild 2	— Entscheidende Tätigkeiten bei Entwicklung und Durchführung der aseptischen Herstellung und ihre Beziehung zueinander	27
Bild B.1	— Überblick über ein typisches Qualitätsrisikomanagementverfahren (Verweisung ICH Q9)	69
Bild B.2	— Beispiel für ein FTA-Diagramm	71
Bild C.1	— Kritischer Verarbeitungsbereich und unterstützender Bereich	74
Bild C.2	— Beispiel für die Konfiguration eines aseptischen Arbeitsbereichs (APA) mit einem RABS oder einer biologischen Sicherheitswerkbank	77

Bild C.3 — Beispiel für die Konfiguration eines aseptischen Arbeitsbereichs (APA) unter Verwendung eines geschlossenen System	78
Bild E.1 — Beispiel für ein in Grundoperationen unterteiltes aseptisches Verfahren	83
Bild F.1 — Schema eines Abfüllsystems mit mehrfachen Anschluss- und Trennvorgängen	85
Bild F.2 — Beispiel für ein System für ein einzelnes steriles Manifoldsystem	85

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [ABl. L 117] sowie System- oder Prozessanforderungen, einschließlich solcher, die Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Untersuchungen, klinische Bewertungen oder die klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen betreffen	8
Tabelle ZA.2 — Zur Geltendmachung der Konformitätsvermutung anzuwendende Normen, wie in diesem Anhang ZA beschrieben	9
Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/746 [ABl. L 117] sowie System- oder Prozessanforderungen, einschließlich solcher, die Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Untersuchungen, Leistungsprüfungen, klinische Nachweise oder die Leistungsüberwachung nach dem Inverkehrbringen betreffen	11
Tabelle B.1 — Beispiel einer FMEA für den aseptischen Anschluss einer Herstellungsausrüstung zum Einmalgebrauch	70
Tabelle B.2 — Reinigung vor Ort (CIP) eines Bioreaktors	70
Tabelle C.1 — APA-System	76
Tabelle D.1 — Klassifizierungssysteme	79
Tabelle D.2 — Vergleich von HEPA- und ULPA-Filtern	81

Europäisches Vorwort

Das Dokument EN ISO 13408-1:2024 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 von BSI gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Oktober 2024, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Oktober 2024 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 13408-1:2015.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Normungsauftrages erarbeitet, den die Europäische Kommission CEN erteilt hat. Der Ständige Ausschuss der EFTA-Staaten genehmigt anschließend diese Aufträge für die Mitgliedsstaaten.

Zum Zusammenhang mit EU-Rechtsvorschriften siehe informativen Anhang ZA oder Anhang ZB, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

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.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 13408-1:2023 wurde von CEN als EN ISO 13408-1:2024 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Anhang ZA (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745

Diese Europäische Norm wurde unter M/575 erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte [ABl. L 117] bereitzustellen sowie von System- oder Prozessanforderungen, einschließlich solcher, die Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Untersuchungen, klinische Bewertung oder klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen betreffen.

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Verordnung in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm und die Anwendung der in Tabelle ZA.2 angegebenen Ausgabe der normativ referenzierten Normen innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen dieser Verordnung und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

Wenn eine Definition in dieser Norm von einer Definition desselben Begriffs in Verordnung (EU) 2017/745 abweicht, müssen die Abweichungen in diesem Anhang Z angegeben werden. Für den Zweck der Verwendung dieser Norm zur Unterstützung der in Verordnung (EU) 2017/745 dargelegten Anforderungen haben die in dieser Verordnung dargelegten Definitionen Vorrang.

Wenn es sich bei der Europäischen Norm um die Übernahme einer Internationalen Norm handelt, kann der Anwendungsbereich dieser Norm vom Anwendungsbereich der Europäischen Verordnung, die sie unterstützt, abweichen. Da sich die Anwendungsbereiche der anwendbaren behördlichen Anforderungen von Land zu Land und Region zu Region unterscheiden, kann die Norm die Europäischen behördlichen Anforderungen nur im Rahmen des Anwendungsbereichs der Europäischen Verordnung über Medizinprodukte (EU) 2017/745 unterstützen.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Verordnung (EU) 2017/745 stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderung, Risiken „so weit wie möglich verringert“, „auf das niedrigstmögliche Maß verringert“, „so weit wie möglich und angemessen verringert“, „beseitigt oder so weit wie möglich verringert“, „eliminiert oder so weit wie möglich verringert“, „beseitigt oder so weit wie möglich minimiert“ oder „minimiert“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des **akzeptablen Risikos** muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 und 22 der Verordnung stehen.

ANMERKUNG 3 Wenn eine grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung nicht in der Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [ABl. L 117] sowie System- oder Prozessanforderungen, einschließlich solcher, die Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Untersuchungen, klinische Bewertungen oder die klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen betreffen

Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745	Abschnitt(e)/ Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
11.3	4,5,6,7,8,9	<p>Diese Norm stellt die allgemeinen Anforderungen an Verfahren, Programme und Verfahrensweisen zur Entwicklung, Validierung und routinemäßigen Kontrolle der aseptischen Herstellung zur Verfügung.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur in Bezug auf Produkte, für die eine aseptische Herstellung geeignet ist, berücksichtigt.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur teilweise in dieser Europäischen Norm berücksichtigt. Design und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Produktion, die nicht mit der Aufrechterhaltung eines bestimmten mikrobiellen Zustands durch die aseptische Herstellung zu tun haben, sind nicht abgedeckt. Transport- und Lagerungsbedingungen sind nicht abgedeckt.</p>
11.4 nur der erste Satz	4,5,6,7,8,9	<p>Diese Norm stellt die allgemeinen Anforderungen an Verfahren, Programme und Verfahrensweisen zur Entwicklung, Validierung und routinemäßigen Kontrolle der aseptischen Herstellung zur Verfügung.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur in Bezug auf Produkte, für die eine aseptische Herstellung geeignet ist, berücksichtigt.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur teilweise in dieser Europäischen Norm berücksichtigt. Design und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität sind nicht abgedeckt. Nachweise für die Aufrechterhaltung der Integrität der Verpackung bis zum Verwendungszeitpunkt sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Produktion, die nicht mit der Aufrechterhaltung der Sterilität während der aseptischen Herstellung zu tun haben, sind nicht abgedeckt. Transport- und Lagerungsbedingungen sind nicht abgedeckt.</p>
11.5	4,5,6,7,8,9	<p>Diese Norm stellt die allgemeinen Anforderungen an Verfahren, Programme und Verfahrensweisen zur Entwicklung, Validierung und routinemäßigen Kontrolle der aseptischen Herstellung zur Verfügung.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur in Bezug auf Produkte, für die eine aseptische Herstellung geeignet ist, berücksichtigt.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur teilweise in dieser Europäischen Norm berücksichtigt. Design und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Produktion, die nicht mit der Aufrechterhaltung der Sterilität während der aseptischen Herstellung zu tun haben, sind nicht abgedeckt.</p>

Tabelle ZA.2 — Zur Geltendmachung der Konformitätsvermutung anzuwendende Normen, wie in diesem Anhang ZA beschrieben

Spalte 1 Verweisung in Abschnitt 2	Spalte 2 Ausgabe der Internationalen Norm	Spalte 3 Titel	Spalte 4 Entsprechende Ausgabe der Europäischen Norm
ISO 13408-2	ISO 13408-2:2018	<i>Aseptic processing of health care products — Part 2: Sterilizing filtration</i>	EN ISO 13408-2:2018
ISO 13408-6	ISO 13408-6:2021	<i>Aseptic processing of health care products — Part 6: Isolator systems</i>	EN ISO 13408-6:2021
ISO 14644-1:2015	ISO 14644-1:2015	<i>Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration</i>	EN ISO 14644-1:2015
ISO 14644-2	ISO 14644-2:2015	<i>Cleanrooms and associated controlled environments — Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration</i>	EN ISO 14644-2:2015
ISO 14664-4	ISO 14664-4:2001	<i>Cleanrooms and associated controlled environments — Part 4: Design, construction and start-up</i>	EN ISO 14664-4:2001
ISO 14644-7	ISO 14644-7:2004	<i>Cleanrooms and associated controlled environments — Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments)</i>	EN ISO 14644-7:2004

Die in Spalte 1 der Tabelle ZA.2 aufgeführten Dokumente werden in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes normativ zitiert, d. h. sie sind für seine Anwendung erforderlich. Das Erreichen der Konformitätsvermutung unterliegt der Anwendung der in Spalte 4 aufgeführten Normausgabe oder, wenn keine Ausgabe einer Europäischen Norm existiert, der in Spalte 2 der Tabelle ZA.2 angegebenen Ausgabe der Internationalen Norm.

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, solange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Anhang ZB (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/746

Diese Europäische Norm wurde unter M/575 erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/746 vom 5. April 2017 über In-Vitro-Diagnostika [ABl. L 117] bereitzustellen sowie von System- oder Prozessanforderungen, einschließlich solcher, die Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, Leistungsprüfungen, klinische Nachweise oder die Leistungsüberwachung nach dem Inverkehrbringen betreffen.

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Verordnung in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZB.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm und die Anwendung der in Tabelle ZA.2 angegebenen Ausgabe der normativ referenzierten Normen innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen dieser Verordnung und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

Wenn eine Definition in dieser Norm von einer Definition desselben Begriffs in Verordnung (EU) 2017/746 abweicht, müssen die Abweichungen in Anhang Z angegeben werden. Für den Zweck der Verwendung dieser Norm zur Unterstützung der in Verordnung (EU) 2017/746 dargelegten Anforderungen haben die in dieser Verordnung dargelegten Definitionen Vorrang.

Wenn es sich bei der Europäischen Norm um die Übernahme einer Internationalen Norm handelt, kann der Anwendungsbereich dieser Norm vom Anwendungsbereich der Europäischen Verordnung, die sie unterstützt, abweichen. Da sich die Anwendungsbereiche der anwendbaren behördlichen Anforderungen von Land zu Land und Region zu Region unterscheiden, kann die Norm die Europäischen behördlichen Anforderungen nur im Rahmen des Anwendungsbereichs der Europäischen Verordnung über In-vitro-Diagnostika [(EU) 2017/746] unterstützen.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Verordnung (EU) 2017/746 stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderung, Risiken „so weit wie möglich verringert“, „so weit wie nach vernünftigem Ermessen möglich verringert“, „auf das niedrigstmögliche Maß verringert“, „so weit wie möglich und angemessen verringert“, „beseitigt oder so weit wie möglich verringert“, „eliminiert oder so weit wie möglich verringert“, „verhindert“ oder „minimiert“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des **akzeptablen Risikos** muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18 und 19 der Verordnung stehen.

ANMERKUNG 3 Wenn eine grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung nicht in der Tabelle ZB.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/746 [ABl. L 117] sowie System- oder Prozessanforderungen, einschließlich solcher, die Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Untersuchungen, Leistungsprüfungen, klinische Nachweise oder die Leistungsüberwachung nach dem Inverkehrbringen betreffen

Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung der Verordnung (EU) 2017/746	Abschnitt(e)/ Unterabschnitt(e) dieser EN	Erläuterungen/Anmerkungen
11.2	4,5,6,7,8,9	<p>Diese Norm stellt die allgemeinen Anforderungen an Verfahren, Programme und Verfahrensweisen zur Entwicklung, Validierung und routinemäßigen Kontrolle der aseptischen Herstellung zur Verfügung.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur in Bezug auf Produkte, für die eine aseptische Herstellung geeignet ist, berücksichtigt.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur teilweise in dieser Europäischen Norm berücksichtigt. Design und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Produktion, die nicht mit der Aufrechterhaltung eines bestimmten mikrobiellen Zustands durch die aseptische Herstellung zu tun haben, sind nicht abgedeckt.</p>
11.3	4,5,6,7,8,9	<p>Diese Norm stellt die allgemeinen Anforderungen an Verfahren, Programme und Verfahrensweisen zur Entwicklung, Validierung und routinemäßigen Kontrolle der aseptischen Herstellung zur Verfügung.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur in Bezug auf Produkte, für die eine aseptische Herstellung geeignet ist, berücksichtigt.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur teilweise in dieser Europäischen Norm berücksichtigt. Design und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Produktion, die nicht mit der Aufrechterhaltung der Sterilität während der aseptischen Herstellung zu tun haben, sind nicht abgedeckt. Transport- und Lagerungsbedingungen sind nicht abgedeckt.</p>

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, solange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Directives, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Directives, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

ISO weist auf die Möglichkeit hin, dass die Anwendung dieses Dokuments mit der Verwendung eines oder mehrerer Patente verbunden sein kann. ISO bezieht jedoch in dieser Hinsicht keinerlei Stellung bezüglich Nachweis, Gültigkeit oder Anwendbarkeit jeglicher beanspruchten Patentrechte. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Dokuments lag ISO keine Mitteilung über ein Patent bzw. mehrere Patente vor, welche/s zur Umsetzung dieses Dokuments erforderlich sein könnte/n. Anwender werden jedoch darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise nicht der aktuelle Informationsstand ist. Dieser kann jedoch der Patentdatenbank unter www.iso.org/patents entnommen werden. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198, *Sterilization of health care products*, in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Komitee für Normung (CEN), Technisches Komitee CEN/TC 204, *Sterilisation von Medizinprodukten*, in Übereinstimmung mit der Vereinbarung zur technischen Zusammenarbeit zwischen ISO und CEN (Wiener Vereinbarung) erarbeitet.

Diese dritte Ausgabe ersetzt die zweite Ausgabe (ISO 13408-1:2008), die technisch überarbeitet wurde. Sie enthält auch ISO 13408-1:2008/Amd 1:2013.

Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- eine vollständige Neugliederung des Dokuments;
- Einfügung eines Diagramms zur Erläuterung der Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362;
- Überarbeitung der normativen Verweisungen;
- Abgleich der Definitionen mit ISO 11139:2018;

- Neuausrichtung des Dokuments, um aktuelle und zukünftige Fortschritte bei Technologien der sterilen Herstellung basierend auf der Erkenntnis zu berücksichtigen, dass die klassische aseptische Herstellung durch neue Ansätze in der aseptischen Herstellung transformiert wird;
- Förderung der Prinzipien der aseptischen Herstellung und der systematischen Implementierung eines Qualitätsrisikomanagements (QRM) u. a. hinsichtlich des Designs aseptischer Verfahren und der Kontrolle von mikrobiologischer und partikulärer Kontamination;
- Bereitstellung von Leitlinien für verschiedene Arten der aseptischen Herstellung, von beispielsweise manuellen Herstellungssystemen bis hin zu automatisierten robotergestützten Herstellungssystemen;
- Streichung von Tabellen aus der vorhergehenden Ausgabe dieses Dokuments, die Annahmekriterien für die Qualifizierung und Requalifizierung von Verfahrenssimulationen (Medienabfüllung) enthielten;
- Anregung der Einführung neuartiger Technologien der aseptischen Herstellung und einer fortlaufenden Prozessoptimierung, um die Sicherstellung der Sterilität zu verbessern;
- Anerkennung, dass alternative mikrobiologische Verfahren oder mikrobiologische Schnellverfahren (RMM, en: rapid microbiological methods) frühzeitige mikrobiologische Daten liefern, die entscheidend für die Prozessüberwachung und -kontrolle und die Produktfreigabe sind;
- Einfügung einer Reihe informativer Anhänge, die Leitlinien für die Festlegung eines aseptischen Verfahrens enthalten, einschließlich der zu beachtenden Risiken, aseptischer Arbeitsbereiche (APA, en: aseptic processing area), Klassifizierung von Reinräumen, Prozessablauf bei aseptischen Verfahren, geschlossener Systeme und Robotik und Qualifizierung eines Reinraumbekleidungssystems.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 13408 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Produkte für die Gesundheitsfürsorge (HP, en: health care products), die steril sein sollen, sollten nach Möglichkeit im versiegelten Endbehälter durch ein Verfahren zur Sterilisation in der Endverpackung abschließend sterilisiert werden, das für das Erreichen eines spezifischen Sterilitätssicherheitsniveaus (SAL, en: sterility assurance level) validiert wurde. ISO/TC 198 hat Normen zur Sterilisation in der Endverpackung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge entwickelt, zum Beispiel (nicht erschöpfende Aufzählung): die Normenreihe ISO 11137 (Strahlensterilisation), ISO 17665-1 (Sterilisation mit feuchter Hitze), ISO 20857 (Sterilisation mit trockener Hitze), ISO 11135 (Sterilisation mit Ethylenoxid) und ISO 14160 (flüssige chemische Sterilisierungsmittel).

Wenn jedoch ein Produkt für die Gesundheitsfürsorge steril sein soll und einer abschließenden Sterilisation im versiegelten Endbehälter nicht standhalten kann, stellt die aseptische Herstellung eine annehmbare Alternative für die Produktherstellung dar.

ISO/TC 198 hat auch die ISO/TS 19930 erarbeitet, in der Leitlinien zu Aspekten eines risikobasierten Ansatzes zur Sicherstellung der Sterilität bei einem Produkt für die Gesundheitsfürsorge zum Einmalgebrauch, das in der Endverpackung sterilisiert wird und welches einer Sterilisationsbehandlung nicht standhält, um ein maximales SAL von 10^{-6} zu erreichen, dargelegt sind.

Die aseptische Herstellung ergibt ein steriles Produkt in seinem Endbehälter und erfolgt durch Zusammensetzung von Bestandteilen (z. B. Produkt, Behälter und Behälterverschluss), die getrennt mittels validierter und kontrollierter, für den jeweiligen Bestandteil geeigneter Prozesse sterilisiert worden sind. Bei jedem dieser Zusammensetzungsprozesse kann ein Fehler auftreten, der eine Produktkontamination zur Folge haben kann. Des Weiteren kann bei der Zusammenführung der sterilisierten Bestandteile zum Endprodukt eine Kontamination durch Personal, Ausrüstung oder die Umgebung eingetragen werden. Es ist wichtig, alle möglichen Kontaminationsquellen unter Kontrolle zu haben, damit im aseptischen Herstellungsverfahren die Sterilität der zuvor sterilisierten Bestandteile während der Produktabfüllung oder -zusammensetzung und der Versiegelung erhalten bleibt. Im Wesentlichen minimiert die aseptische Herstellung die Wahrscheinlichkeit, dass ein unvorhergesehenes Ereignis mikrobieller Kontamination auftritt. Die Gründe für die Anwendung aseptischer Herstellungsprozesse sind produktabhängig und beruhen nicht ausschließlich auf herstellungstechnischen Aspekten.

Beispiele für Anwendungen, bei denen aseptische Herstellungsverfahren eingesetzt werden, sind u. a.:

- aseptische Handhabung und Abfüllung von Lösungen, Suspensionen, halbfesten Stoffen und Pudern;
- aseptische Handhabung, Überführung und Verpackung von festen Produkten, einschließlich fester Medizinprodukte;
- aseptische Handhabung, Überführung und Verpackung von Kombinationsprodukten;
- aseptische Handhabung von Gewebe oder biologischen Produktionssystemen (z. B. Impfstoffe).

Sterilisationsverfahren für Produkte und Bestandteile, die als Voraussetzung für die aseptische Herstellung angewandt werden, werden getrennt von den mit der aseptischen Herstellung verbundenen Tätigkeiten festgelegt und validiert.

Herkömmlicherweise wird die aseptische Herstellung in Reinräumen und zugehörigen Reinraumbereichen durchgeführt, sodass eine Umgebung geschaffen wird, in der Luftzufuhr, Materialien, Ausrüstung und Bedienpersonal so überwacht werden, dass die Sterilität von zuvor sterilisierten Bestandteilen aufrechterhalten bleibt. Fortschritte in der aseptischen Herstellung umfassen u. a. Systeme, die einen direkten Zugriff des Bedienpersonals auf offene Produktbehälter oder exponierte Oberflächen mit Produktberührung im kritischen Verarbeitungsbereich verhindern, beispielsweise durch die Verwendung von vollständig umschlossenen Barriersystemen (z. B. Isolatoren), Automatisierung und Robotik. Das kann bedeuten, dass ein traditioneller Reinraum nicht immer für mit der aseptischen Herstellung verbundene Tätigkeiten geeignet ist.

Zur Sicherstellung der Sterilität eines aseptisch hergestellten Produkts werden in diesem Dokument drei wesentliche Tätigkeitsbereiche bei der Entwicklung und Durchführung eines aseptischen Verfahrens bestimmt, um die Risiken der mikrobiellen und partikulären Kontamination zu reduzieren und zu kontrollieren:

- Verfahrensdesign;
- Risikobeurteilung;
- Kontaminationskontrollstrategie (CCS, en: contamination control strategy).

Ein effektives Risikomanagementkonzept ist ein unerlässliches Mittel für die Entwicklung, Validierung und Kontrolle der aseptischen Herstellung. Nur wenn Risiken der mikrobiellen und partikulären Kontamination identifiziert und wenn möglich beseitigt bzw. minimiert und kontrolliert worden sind, kann ein aseptisches Verfahren als für den vorgesehenen Verwendungszweck geeignet angesehen werden.

Die Kontrolle mancher Infektionserreger, z. B. Protozoen oder Parasiten, kann eine mehrdimensionale Herangehensweise erforderlich machen, um die Sicherheit des Bestandteils bzw. des Produkts sicherzustellen. Diese Arten von Infektionserregern werden in den Normen des Technischen Komitees ISO/TC 198 zur Sterilisation in der Endverpackung und aseptischen Herstellung nicht berücksichtigt. Leitlinien finden sich in ISO 18362, in den anwendbaren Bestimmungen zur Guten Herstellungspraxis (GMP, en: good manufacturing practice) und im Leitfaden des EDQM [28].

Dieses Dokument beschreibt die grundlegenden Anforderungen an die aseptische Herstellung unabhängig von ihren jeweiligen Merkmalen, z. B. in kleinem oder in großem Umfang, offene oder geschlossene Herstellung, sterile Systeme zum Einmalgebrauch, traditionelle Reinräume oder Isolatorsysteme, manuelle oder automatisierte bzw. Robotersysteme, autologe sterile Produkte, Verfahren mit post-aseptischer abtötender Behandlung und Verfahren mit mikrobiologischem Echtzeit-Monitoring. Es beschreibt jedoch nicht die Anforderungen an andere, den Tätigkeiten der aseptischen Herstellung vor- oder nachgelagerte Herstellungsverfahren. In diesem Dokument werden die ortsabhängig unterschiedlichen regulatorischen Ansätze berücksichtigt, und es wird anerkannt, dass die klassische aseptische Herstellung durch neue Ansätze in der aseptischen Herstellung transformiert wird. Es wird anerkannt, dass zukünftige Verbesserungen in der aseptischen Herstellung auf eine optimierte Technologieverwendung angewiesen sind, sowohl bei bereits existierenden als auch bei neuen Produkten, beispielsweise sterilen Arzneimitteln für neuartige Therapien.

Um die Einführung geeigneter, neuartiger Technologien der aseptischen Herstellung und einer kontinuierlichen Prozessüberwachung voranzutreiben, wird in diesem Dokument das Konzept der Anerkennung von Bemühungen hinsichtlich risikobasiertem Verfahrensdesign, Kontrolle der partikulären und mikrobiologischen Kontamination und Risikomanagement eingeführt, sodass die Erwägung alternativer Ansätze zum Nachweis kontinuierlicher Verfahrenswirksamkeit, z. B. eine geringere Häufigkeit der Requalifizierung oder Probenahme oder Echtzeitfreigabe des Endprodukts, gerechtfertigt werden kann.

Die Sicherstellung der Sterilität (en: assurance of sterility) eines aseptisch hergestellten Produkts sollte nicht mit dem Begriff ‚Sterilitätssicherheitsniveau‘ (SAL, en: sterility assurance level) verwechselt werden. SAL ist eine mathematische Extrapolation, die nur auf ein validiertes und kontrolliertes Verfahren der Sterilisation in der Endverpackung mit bekannter mikrobieller Letalität anwendbar ist und die für jede einzelne versiegelte Produkteinheit, die diesem Verfahren unterzogen wird, durchgeführt wird. Aufgrund der Variabilität und Zufälligkeit des Auftretens einer mikrobiellen Kontamination während der aseptischen Herstellung liefert die aseptische Verfahrenssimulation (APS, en: aseptic process simulation) keine mathematische Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines einzelnen lebensfähigen Mikroorganismus in der kontaminierten Einheit, sondern gibt vielmehr einen Hinweis darauf, was bei der routinemäßigen Herstellung nachfolgender Produktchargen geschehen kann (siehe ISO/TS 19930:2017, Abschnitt 4).

Dieses Dokument legt die Anforderungen an die allgemeinen Aspekte der aseptischen Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge fest. Anforderungen und Leitlinien für andere Verfahren, die während der aseptischen Herstellung häufig angewandt werden, sind in ISO 13408-2 bis ISO 13408-7 festgelegt, d. h. Sterilfiltration (ISO 13408-2), Gefriertrocknung (ISO 13408-3), Reinigung vor Ort (CIP, en: clean-in-

place) (ISO 13408-4), Sterilisation vor Ort (SIP, en: sterilization in place) (ISO 13408-5), Isolatorensysteme (ISO 13408-6) und alternative Verfahren für Medizinprodukte und Kombinationsprodukte (ISO 13408-7).

ISO 18362 legt die Mindestanforderungen an einen risikobasierten Ansatz für die Herstellung von zellbasierten Gesundheitsprodukten (CBHP, en: cell-based health care products), die eine Kontrolle der Kontamination mit lebensfähigen und mit nicht lebensfähigen Mikroorganismen erfordern, fest und stellt einen Leitfaden dafür zur Verfügung. Sie ist anwendbar auf CBHP sowohl mit der als auch ohne die Kennzeichnung „steril“. Hinsichtlich der aseptischen Herstellung von CBHP, die als steril gekennzeichnet werden sollen, wird in ISO 18362 normativ auf dieses Dokument und ISO 13408-7 verwiesen. Ein CBHP, das nicht-steriles Ausgangsmaterial enthält, kann nicht die Definition der aseptischen Herstellung nach ISO 11139 erfüllen, laut der u. a. die Verwendung steriler Produkte und Bestandteile erforderlich ist. ISO 18362 umfasst daher auch für diese Produkte herstellungsbezogene Anforderungen und Leitlinien, mit denen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination reduziert und kontrolliert wird.

Die Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362 ist in Bild 1 dargestellt.

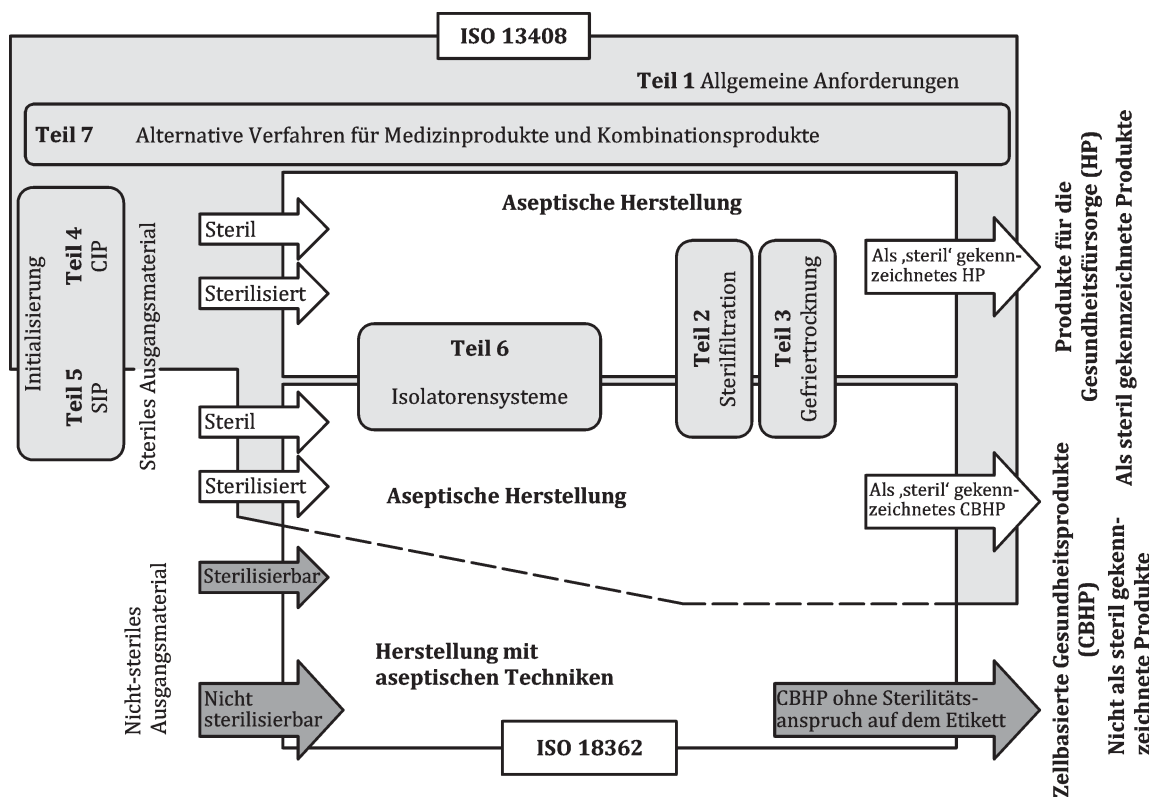


Bild 1 — Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die allgemeinen Anforderungen an Verfahren, Programme und Verfahrensweisen zur Entwicklung, Validierung und routinemäßigen Kontrolle der aseptischen Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge fest und stellt einen Leitfaden dafür zur Verfügung.

Dieses Dokument 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 Sterilfiltration, Lyophilisierung, Technologien der Reinigung vor Ort (en: cleaning in place, CIP), Sterilisation vor Ort (en: sterilization in place, SIP) und Isolatorsysteme sind in den anderen Teilen der Normenreihe ISO 13408 angeführt.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr 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).

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

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

ISO 14644-1:2015, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration*

ISO 14644-2, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration*

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

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

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

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

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

3.1

Eingriffsgrenze

Wert aus der Überwachung, der ein sofortiges Eingreifen erfordert

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.5]

3.2

erweiterte aseptische Herstellung

aseptische Herstellung (3.5), bei der ein direkter Zugriff von Reinraumkleidung tragendem Personal auf offene Produktbehälter oder exponierte Oberflächen mit Produktberührung im kritischen Verarbeitungsbereich nicht notwendig oder nicht zulässig ist

3.3

Luftschleuse

umschlossener Raum mit gegenseitig zwangsläufig verriegelten Türen, der dafür ausgelegt ist, die Drucksteuerung zwischen angrenzenden Räumen aufrechtzuerhalten

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.10]

3.4

Warngrenze

Wert aus der Überwachung, der als Frühwarnung für Abweichungen von spezifizierten Bedingungen dient

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.11]

3.5

aseptische Herstellung

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

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.14]

3.6

aseptischer Arbeitsbereich

APA, en: aseptic processing area

Einrichtungen für die *aseptische Herstellung* (3.5), die aus mehreren Bereichen bestehen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.15]

3.7

Bioburden

mikrobiologische Belastung

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Bezogen auf die aseptische Herstellung ist der interessierende Bioburden von Bedeutung, der sich auf oder im Produkt befindet, einschließlich aller beeinflussenden Faktoren, wie z. B. Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukten, anderer Bestandteile und Ausrüstung.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.23, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.8

Biodekontamination

Entfernung und/oder Verringerung biologischer Kontaminationen auf ein vertretbares Niveau

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.27]

3.9

Reinigung

Entfernung von Verunreinigungen in dem für die weitere Aufbereitung oder die vorgesehene Verwendung erforderlichen Umfang

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.46]

3.10

Reinraumbekleidungssystem

Kombination von Reinraumkleidung und anderem Zubehör zur Wiederverwendung oder zum Einmalgebrauch (z. B. Unterwäsche, Schuhwerk, Socken, Kopfbedeckungen, Gesichtsmasken, Augenbedeckungen, Handschuhe), die dafür ausgelegt sind, das Kontaminationsrisiko während der in einem *aseptischen Arbeitsbereich (APA)* (3.6) ausgeführten Tätigkeiten zu minimieren

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Reinraumbekleidungssystem kann das Personal auch vor anderen (z. B. chemischen, biologischen) Gefahren schützen, je nachdem mit welchen Produkten in der aseptischen Umgebung umgegangen wird.

3.11

geschlossenes System

<*aseptische Herstellung*> (3.5) Vorrichtung zur Vermeidung des Austritts von gefährlichen Agenzien und des Eindringens extrinsischer Kontaminationen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.50]

3.12

Kombinationsprodukt

Entität, die als einzelnes Produkt für die Gesundheitsfürsorge präsentiert wird und physikalisch, chemisch oder auf andere Weise Bestandteile zusammenführt oder mischt, die unter gesonderte Gesetze fallen

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einer solchen Entität könnte es sich um eine Kombination aus einem Medizinprodukt und einem Arzneimittel oder einem biopharmazeutischen Produkt handeln.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.54]

3.13

Korrektur

Maßnahme zur Beseitigung einer erkannten Nichtkonformität

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Korrektur kann im Vorfeld, in Verbindung mit oder nach einer *Korrekturmaßnahme* (3.14) vorgenommen werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eine Korrektur kann z. B. Nacharbeit oder Neueinstufung sein.

[QUELLE: ISO 9000:2015; 3.12.3]

3.14

Korrekturmaßnahme

Maßnahme zum Beseitigen der Ursache einer Nichtkonformität und zum Verhindern des erneuten Auftretens

Anmerkung 1 zum Begriff: Für eine Nichtkonformität kann es mehr als eine Ursache geben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eine *Korrekturmaßnahme* (3.14) wird ergriffen, um das erneute Auftreten einer Nichtkonformität zu verhindern, während eine *Vorbeugungsmaßnahme* (3.32) ergriffen wird, um das Auftreten der Nichtkonformität zu verhindern.

Anmerkung 3 zum Begriff: Dieser Begriff stellt eine der gemeinsamen Benennungen und der Basisdefinitionen für ISO-Managementsystemnormen dar, die in ISO/IEC Directives, Part 1, Consolidated ISO Supplement, Anhang SL enthalten sind. Die ursprüngliche Definition wurde durch Hinzufügen der Anmerkungen 1 und 2 zum Begriff geändert.

[QUELLE: ISO 9000:2015, 3.12.2]

3.15

kritischer Kontrollpunkt

Punkt, Stufe oder Maßnahme eines aseptischen Verfahrens, bei denen es möglich und von entscheidender Bedeutung ist, eine Gefahr zu vermeiden, zu beseitigen oder auf ein annehmbares Maß zu verringern

[QUELLE: ISO 5667-13:2011, 3.3, modifiziert — Der Satzteil „eines aseptischen Verfahrens“ wurde zur Definition hinzugefügt.]

3.16

kritischer Verarbeitungsbereich

Ort innerhalb eines aseptischen Arbeitsbereiches, an dem das Produkt und kritische Oberflächen der Umgebung ausgesetzt sind

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.67]

3.17

kritische Oberfläche

Oberfläche, bei der mit einem möglichen direkten Kontakt mit einem Produkt, einschließlich dessen Behältnissen oder Verschlüssen, ein Kontaminationsrisiko besteht

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.68]

3.18

Entpyrogenisierung

Verfahren, das angewendet wird, um pyrogene Substanzen bis zu einem festgeschriebenen Level zu entfernen oder zu deaktivieren

Anmerkung 1 zum Begriff: Zu pyrogenen Substanzen gehören bakterielle *Endotoxine* (3.23).

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.77]

3.19

Designqualifizierung

Verfahren zur Verifizierung, dass die für Einrichtungen, Ausrüstung oder Systeme vorgeschlagene Spezifikation die Erwartungen für die vorgesehene Verwendung erfüllt

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220.1]

3.20

direkter unterstützender Bereich

Schutzbereich, der einen kritischen Verarbeitungsbereich direkt umschließt

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.81]

3.21

Desinfektionsmittel

Chemikalie oder Kombination von Chemikalien, die zur Desinfektion verwendet wird

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.82]

3.22

Desinfektion

Verfahren zur Inaktivierung von lebensfähigen Mikroorganismen auf ein zuvor als angemessen spezifiziertes Niveau, das für einen definierten Zweck geeignet ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Niveau könnte eine log-Reduktion oder ein absoluter Wert sein.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.84, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.23

Endotoxin

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

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.101]

3.24

Ankleideverfahren

festgeschriebene Maßnahmen zum Anlegen von Schutzkleidung in einer dem Reinheitsgrad des Raums entsprechenden Art

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.127]

3.25

Produkt für die Gesundheitsfürsorge

Medizinprodukt einschließlich In-Vitro-Diagnostika oder Arzneimittel einschließlich Biopharmaka

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.132]

3.26

indirekter unterstützender Bereich

Ort innerhalb eines aseptischen Arbeitsbereiches, der den direkten unterstützenden Bereich schützt

Anmerkung 1 zum Begriff: Der erforderliche Reinheitsgrad des indirekten unterstützenden Bereichs hängt von den mit der aseptischen Herstellung verbundenen Tätigkeiten und Technologien ab.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.142]

3.27

Installationsqualifizierung

IQ, en: installation qualification

Verfahren zur Feststellung mittels objektivem Nachweis, dass alle wesentlichen Aspekte der aus Verfahrensausrüstung und Hilfssystemen bestehenden Anlage der genehmigten Spezifikation entsprechen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220.2]

3.28

Isolator

<aseptische Herstellung> (3.5) Einhausung, durch die das Eindringen von Kontaminanten durch eine physische Trennung des Innenraums von der äußeren Umgebung verhindert wird, die einer reproduzierbaren Biodekontamination des Innenraums ausgesetzt werden kann und wo die Bearbeiter durch eine vollständig physische Trennung immer vom Innenraum der Einhausung getrennt bleiben

Anmerkung 1 zum Begriff: Falls Containmentanforderungen gelten (d. h. bei der aseptischen Herstellung von gefährlichen Materialien), muss auch das Austreten verhindert werden.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.149, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.29

Funktionsqualifizierung

OQ, en: operational qualification

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

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220.3]

3.30

Verpackungssystem

Kombination aus Sterilbarrieresystem und Schutzverpackung

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.192]

3.31

Leistungsqualifizierung

PQ, en: performance qualification

Verfahren zur Feststellung mittels objektiven Nachweises, dass das Verfahren unter den erwarteten Bedingungen beständig ein Produkt liefert, das alle vorgegebenen Anforderungen erfüllt

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220.4]

3.32

Vorbeugungsmaßnahme

Maßnahme zur Beseitigung der Ursache einer möglichen Nichtkonformität oder einer anderen möglichen unerwünschten Situation

Anmerkung 1 zum Begriff: Für eine mögliche Nichtkonformität kann es mehr als eine Ursache geben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eine Vorbeugungsmaßnahme wird ergriffen, um das Auftreten einer Nichtkonformität zu verhindern, während eine *Korrekturmaßnahme* (3.14) ergriffen wird, um das erneute Auftreten der Nichtkonformität zu verhindern.

[QUELLE: ISO 9000:2015, 3.12.1]

3.33

prozessanalytische Technologie

PAT

System für Design, Analyse und Steuerung von Herstellungsprozessen durch zeitnahe Messungen (d. h. während des Prozessablaufs) von wesentlichen Qualitäts- und Leistungsmerkmalen von Rohmaterialien und während des Prozessablauf entstehenden Materialien und von Prozessen mit dem Ziel, die Qualität des Endprodukts sicherzustellen

[QUELLE: ICH Q8, 3]

3.34

Verfahrenssimulation

Nachstellung eines Herstellungsverfahrens oder von Teilen davon, um die Fähigkeit des Verfahrens nachzuweisen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.212]

3.35

Schutzverpackung

Materialkonfiguration, die dafür ausgelegt ist, Schäden am Sterilbarriersystem und seinem Inhalt vom Zeitpunkt der Zusammenstellung bis zum Zeitpunkt des Gebrauchs zu verhindern

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.219]

3.36

Qualifizierung

Aktivitäten, die durchgeführt werden, um nachzuweisen, dass Betriebsmittel, Ausrüstung und Verfahrens-, oder Betriebsweisen für ihre vorgesehene Verwendung geeignet sind und vorschriftsmäßig funktionieren

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Qualifizierung von Ausrüstungen bzw. Verfahren umfasst in der Regel die *Installationsqualifizierung* (3.27), die *Funktionsqualifizierung* (3.29) und die *Leistungsqualifizierung* (3.31).

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220]

3.37

Quality by design

QbD

systematische Herangehensweise an Entwicklung, an deren Anfang die Festlegung von Zielen steht, die das Verstehen von Produkten und Prozessen und die Prozesssteuerung in den Vordergrund stellt und auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und Qualitätsrisikomanagement basiert

[QUELLE: ICH Q8, 4]

3.38

Barriersystem mit beschränktem Zugang

RABS, en: restricted access barrier system

System, das mithilfe von physischen Barrieren und Luftüberschuss eine abgetrennte, aber nicht versiegelte kontrollierte Umgebung bildet und das einer reproduzierbaren Biodekontamination des Innenraums unterzogen werden kann

Anmerkung 1 zum Begriff: Bedienpersonal ist durch eine absolute physische Barriere von der kontrollierten Umgebung getrennt, kann jedoch durch Öffnen der physischen Barriere (z. B. einer Tür) in die kontrollierte Umgebung gelangen.

3.39

Risikobeurteilung

Gesamtprozess, der eine Risikoanalyse und eine Risikobewertung umfasst

[QUELLE: ISO/IEC Guide 51:2014, 3.11]

3.40

Risikokontrolle

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

[QUELLE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.12]

3.41

Risikobewertung

Prozess des Vergleichs des eingeschätzten Risikos mit gegebenen Risikokriterien, um die Annehmbarkeit des Risikos zu bestimmen

[QUELLE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.14]

3.42

Risikomanagement

systematische Anwendung von Managementstrategien, -verfahren und -praktiken auf die Aufgaben der Analyse, Bewertung, Beherrschung und Überwachung von Risiko

[QUELLE: ISO/IEC Guide 63:2019, 3.15]

3.43

SD-Modul, en: separative device

Ausrüstung, bei der bautechnische und strömungstechnische Vorrichtungen angewandt werden, um sichere Level der Abtrennung zwischen dem Inneren und dem Äußeren eines festgelegten Volumens zu erzeugen

Anmerkung 1 zum Begriff: Beispiele branchenspezifischer SD-Module sind Reinlufthauben, geschlossene Kabinen, Handschuhboxen, Isolatoren und Miniatur-Umgebungen.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.250]

3.44

Schicht

Arbeitsschicht

geplante Arbeitsdauer oder Produktion für eine bestimmte einzelne Gruppe von Mitarbeitern

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.253]

3.45

steril

frei von lebensfähigen Mikroorganismen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.271]

3.46

Sterilbarrieresystem

SBS

Mindestverpackung, die das Risiko des Eindringens von Mikroorganismen auf ein Mindestmaß verringert und die aseptische Bereitstellung des sterilen Produkts am Gebrauchsort ermöglicht

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.272]

3.47

Sterilisation

validiertes Verfahren zur Befreiung eines Produkts von lebensfähigen Mikroorganismen

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einem Sterilisationsverfahren verläuft die mikrobielle Inaktivierung exponentiell und deshalb kann das Überleben eines Mikroorganismus auf einem Einzelgegenstand als Wahrscheinlichkeit ausgedrückt werden. Obgleich diese Wahrscheinlichkeit auf eine sehr kleine Zahl verringert werden kann, kann sie niemals auf Null reduziert werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Anmerkung 1 zum Begriff gilt nicht für Sterilfiltration.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.277, modifiziert — Anmerkung 2 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.48

Sterilisation in der Endverpackung

Verfahren, bei dem ein Produkt innerhalb seines Sterilbarrieresystems sterilisiert wird

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.295]

3.49

gleichgerichteter Luftstrom

Luftströmung mit einer festgeschriebenen Richtung

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.308]

3.50

Grundoperation

definierter Teil eines Herstellungsverfahrens

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Beispiel für ein Flussdiagramm in Anhang E.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.309, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.51

Validierung

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

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.313, modifiziert — Die Anmerkungen zum Begriff wurden entfernt.]

4 Allgemeines

4.1 Mit der aseptischen Herstellung verbundene Tätigkeiten werden in Übereinstimmung mit Prinzipien des Qualitätsrisikomanagements (QRM) durchgeführt, um die Risiken einer mikrobiologischen Kontamination für die Produktqualität zu steuern. Um die durchgängige Umsetzung der in diesem Dokument festgelegten Anforderungen sicherzustellen, müssen die notwendigen Prozesse eingeführt, umgesetzt und aufrechterhalten werden. Zu den Prozessen, die in Bezug auf die aseptische Herstellung von besonderer Bedeutung sind, gehören unter anderem:

- Kontrolle der Dokumentation, einschließlich Aufzeichnungen,
- Zuweisung von Managementverantwortlichkeit,
- Bereitstellung von geeigneten Ressourcen, einschließlich fachkundigem Personal und Infrastruktur,
- Kontrolle des durch externe Parteien bereitgestellten Produkts,
- umsichtige Entscheidungsfindung während des Produktlebenszyklus, einschließlich Modernisierung und Verbesserung der aseptischen Verfahren, um die Risiken für die Produktqualität weiter zu reduzieren,
- Einführung der aseptischen Herstellung und Aufrechterhaltung eines Zustands der mikrobiologischen Kontrolle,
- Investitionen in das Verständnis der aseptischen Herstellung und in die Überwachung der Verfahrensleistung,
- Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit des Produkts während des gesamten Verfahrens und
- Kontrolle eines nicht konformen Produkts einschließlich der damit verbundenen Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen.

ANMERKUNG Qualitätsmanagement ist eine Managementfunktion, durch die eine Organisation in Bezug auf Qualität geleitet und kontrolliert wird. Im Rahmen des Qualitätsmanagements sind die grundlegenden Konzepte der Guten Herstellungspraxis (GMP, en: good manufacturing practice), der Qualitätskontrolle und der Qualitätssicherung miteinander verknüpft. Ihre Bedeutung für die aseptische Herstellung von Medikamenten und CBHP wird in nationalen und regionalen GMP-Kodizes beschrieben. In Bezug auf Medizinprodukte deckt ISO 13485 im Zusammenhang mit Qualitätsmanagement-