

DIN EN ISO 13408-7

ICS 11.080.01

**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**

Aseptic processing of health care products –
Part 7: Alternative processes for medical devices and combination products
(ISO 13408-7:2012);
German version EN ISO 13408-7:2015

Traitement aseptique des produits de santé –
Partie 7: Procédés alternatifs pour les dispositifs médicaux et les produits de combinaison
(ISO 13408-7:2012);
Version allemande EN ISO 13408-7:2015

Gesamtumfang 38 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument enthält die Deutsche Fassung der vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ (Sekretariat: ANSI, USA) unter Beteiligung deutscher Experten ausgearbeiteten Internationalen Norm ISO 13408-7:2012, die vom Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ (Sekretariat: BSI, Vereinigtes Königreich) als EN ISO 13408-7:2015 übernommen wurde.

Das zuständige deutsche Gremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-01-12 AA „Aseptische Herstellung“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

In diesem Dokument wird „Verfahrensimitation“ als Synonym für „Prozessimitation“ verwendet.

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: Alternative Verfahren für Medizinprodukte und Kombinationsprodukte

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

ISO 11137-2	siehe DIN EN ISO 11137-2
ISO 11737-2	siehe DIN EN ISO 11737-2
ISO 13408-1	siehe DIN EN ISO 13408-1
ISO 13485	siehe DIN EN ISO 13485
ISO 14971:2007	siehe DIN EN ISO 14971:2013-04
ISO 14644 (alle Teile)	siehe DIN EN ISO 14644 (alle Teile)
ISO 14698 (alle Teile)	siehe DIN EN ISO 14698 (alle Teile)

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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

DIN EN ISO 11737-2, *Sterilisation von Medizinprodukten — Mikrobiologische Verfahren — Teil 2: Prüfungen der Sterilität bei der Definition, Validierung und Aufrechterhaltung eines Sterilisationsverfahrens*

DIN EN ISO 13408-1, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

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

DIN EN ISO 14971:2013-04, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2007, korrigierte Fassung 2007-10-01); Deutsche Fassung EN ISO 14971:2012*

DIN EN ISO 14644 (alle Teile), *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche*

DIN EN ISO 14698 (alle Teile), *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Biokontaminationskontrolle*

— Leeraeite —

Deutsche Fassung

Aseptische Herstellung von Produkten für die
Gesundheitsfürsorge —
Teil 7: Alternative Verfahren für Medizinprodukte und
Kombinationsprodukte
(ISO 13408-7:2012)

Aseptic processing of health care products —
Part 7: Alternative processes for medical devices and
combination products
(ISO 13408-7:2012)

Traitement aseptique des produits de santé —
Partie 7: Procédés alternatifs pour les dispositifs médicaux et
les produits de combinaison
(ISO 13408-7:2012)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 30. Juli 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
Europäisches Vorwort.....	3
Einleitung	5
1 Anwendungsbereich.....	7
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	7
4 Elemente des Qualitätsmanagementsystems.....	7
5 Definition des aseptischen Verfahrens	8
5.1 Allgemeines.....	8
5.2 Risikomanagement.....	8
6 Herstellungsumgebung	9
7 Ausrüstung	9
8 Personal	9
9 Herstellung des Produktes.....	9
10 Verfahrenssimulation.....	9
10.1 Allgemeines.....	9
10.2 Auswahl der Medien und Förderung des Wachstums.....	9
10.3 Simulationsverfahren	10
10.4 Bebrütung und Überprüfung der Einheiten zur Verfahrenssimulation.....	12
10.5 Erste Leistungsbeurteilung.....	13
10.6 Regelmäßige Leistungsbeurteilung	13
10.7 Wiederholung der ersten Leistungsbeurteilung.....	14
10.8 Dokumentation der Verfahrenssimulationen	14
10.9 Weiterer Umgang mit dem abgefüllten Produkt.....	14
11 Prüfung auf Sterilität.....	14
11.1 Allgemeines.....	14
11.2 Untersuchung der positiven Einheiten aus den Prüfungen auf Sterilität	14
Anhang A (informativ) Risikobeurteilung für die aseptische Herstellung — Verfahren zum Qualitätsrisikomanagement.....	15
Anhang B (informativ) Auswahl einer Probe zur Untersuchung auf mikrobielle Kontamination.....	25
Anhang C (informativ) Untersuchungsmöglichkeiten für die Verfahrenssimulation	26
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte.....	29
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte	30
Anhang ZC (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika.....	32
Literaturhinweise	34

Europäisches Vorwort

Der Text von ISO 13408-7:2012 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als EN ISO 13408-7:2015 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 Februar 2016, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Februar 2016 zurückgezogen werden.

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

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

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe 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 verstanden werden als eine normative Verweisung auf die entsprechende EN-Norm, 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 13408-1:2008	EN ISO 13408-1:2015	ISO 13408-1:2008

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 13408-7:2012 wurde vom CEN als EN ISO 13408-7:2015 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Einleitung

ISO 13408, bestehend aus einer Reihe von Teilen, ist die Internationale Norm für die aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge. Ursprünglich waren aseptisch hergestellte sterile Produkte für die Gesundheitsfürsorge Flüssigkeiten, Pulver oder Suspensionen, die nicht in der Endverpackung sterilisiert werden können. In jüngerer Zeit wurden Medizinprodukte und Produkte für die Gesundheitsfürsorge entwickelt, die mit Arzneimitteln, einschließlich biologischen und lebensfähigen Zellen, kombiniert sind, die nicht in der Endverpackung sterilisiert werden können.

Die Anwendung von ISO 13408-1 auf diese Medizinprodukte und Kombinationsprodukte kann die Entwicklung von alternativen Ansätzen für die Verfahrenssimulation erfordern. Der vorliegende Teil von ISO 13408 legt Anforderungen an die Entwicklung derartiger alternativer Ansätze für die Qualifizierung von aseptischen Verfahren durch Verfahrenssimulation von Medizinprodukten und Kombinationsprodukten fest, die die Anforderungen von ISO 13408-1 erfüllen, und stellt einen Leitfaden dafür zur Verfügung.

ISO 13408-1:2008, 10.1.2 lässt die Anwendung von alternativen Ansätzen zur Verfahrenssimulation für bestimmte Medizinprodukte oder Kombinationsprodukte zu, bei denen ein vollständiges Ersetzen durch sterile flüssige Medien möglicherweise nicht erfolgen kann.

Zu Medizinprodukten und Kombinationsprodukten, die üblicherweise eine aseptische Herstellung erfordern, können zum Beispiel folgende gehören.

- a) Medizinprodukte, die nicht in der Endverpackung sterilisiert werden können und bei denen der Ansatz der Verfahrenssimulation nach ISO 13408-1 nicht angewendet werden kann:
 - Bioprothesen (z. B. Herzklappen, Gefäßimplantate);
 - biologisch abbaubare Implantate (z. B. Herniennetze);
 - künstliche und/oder nicht lebensfähige biobasierte Matrices;
 - Produkte zur extrakorporalen Behandlung (z. B. Immunadsorber);
 - implantierbare osmotische Pumpen;
 - hermetisch abgedichtete elektromechanische Produkte und teilweise geschlossene elektronische Produkte (z. B. invasive und nicht-invasive Diagnostika).
- b) Kombinationsprodukte (einschließlich lebensfähiger zellbasierter Kombinationsprodukte):
 - mit Arzneimitteln und/oder Substanzen biologischer Herkunft beschichtete Implantate (z. B. arzneimittelbeschichtete Stents, Trägermaterialien mit Protein, Knochentransplantate mit Wachstumsfaktoren, biologisch abbaubare arzneimittelbeschichtete Stents);
 - Wundauflagen (z. B. Auflagen mit blutstillenden Wirkstoffen, Gewebekleber oder Biologika);
 - transdermale oder injizierbare Verabreichungssysteme (z. B. arzneimittelbeschichtete oder interstitielle Biologika-Gewebepatches);
 - Kits, die eine biologische oder Arzneimittelkomponente enthalten (z. B. demineralisierte Knochenmatrix).

Bei derartigen Produkten können eine Risikomanagement-Strategie und Verfahren für die Identifizierung, Bewertung und Quantifizierung (Abschätzung) von Kontaminationsrisiken für den gesamten Produkt-/Verfahrenslebenszyklus angewendet werden. Auf den einzelnen Stufen des Verfahrens können eine Umgebungsüberwachung und mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt werden, um die Wirksamkeit von Kontaminationskontrollen und Abhilfemaßnahmen zur Risikominderung zu bewerten. Die Gestaltung der Verfahrenssimulation kann dann auf die Ergebnisse der Risikoanalyse zurückgeführt werden. Wenn die Ergebnisse der Verfahrenssimulation annehmbar sind, ist damit der Nachweis erbracht, dass sich das aseptische Verfahren im Zustand der Kontaminationskontrolle befindet (d. h. während des aseptischen Verfahrens wurde keine mikrobiologische/mikrobielle extrinsische Kontamination eingebracht).

Dieser Teil von ISO 13408 sollte in Verbindung mit ISO 13408-1 gelesen werden.

In dieser Internationalen Norm wird Text, der ISO 13408-1 durch die Angabe zusätzlicher Anforderungen oder eines zusätzlichen Leitfadens ergänzt, durch den Vorsatz „Ergänzung“ gekennzeichnet.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 13408 legt Anforderungen an alternative Ansätze zur Verfahrenssimulation für die Qualifizierung der aseptischen Herstellung von Medizinprodukten und Kombinationsprodukten fest, die nicht in der Endverpackung sterilisiert werden können und bei denen der Ansatz für die Verfahrenssimulation nach ISO 13408-1 nicht angewendet werden kann, und stellt einen Leitfaden dafür zur Verfügung.

Dieser Teil von ISO 13408 beschreibt, wie die Risikobeurteilung während der Entwicklung eines aseptischen Verfahrens verwendet werden kann, um eine Studie zur Verfahrenssimulation für Medizinprodukte und Kombinationsprodukte in den Fällen zu planen, in denen ein direkter Ersatz des Produktes durch Medien während der aseptischen Herstellung praktisch nicht möglich ist oder nicht das tatsächliche aseptische Verfahren simulieren würde.

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 13408-1:2008, *Aseptic processing of health care products — Part 1: General requirements*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 13408-1 und die folgenden Begriffe.

3.1

extrinsische Kontamination

Eindringen von Material externer Herkunft während des Herstellungsprozesses

ANMERKUNG Zentraler Gegenstand der extrinsischen Kontamination sind in diesem Teil von ISO 13408 biologische Agenzien, wie z. B. Bakterien, Schimmelpilze, Hefen.

3.2

Verfahrenssimulation

Untersuchung, die das Herstellungsverfahren oder Teile des Verfahrens simuliert, um die Fähigkeit des aseptischen Verfahrens, eine biologische Kontamination zu verhindern, nachzuweisen

3.3

Risikomanagement

systematische Anwendung von Qualitätsmanagementstrategien, Verfahren und Praktiken auf die Aufgaben der Analyse, Bewertung, Beherrschung und Überwachung von Risiken

[ISO 14971:2007, Begriff 2.22]

3.4

Ersatzprodukt

Gegenstand, der dafür ausgelegt ist, das Produkt in Verfahrenssimulationen darzustellen, und der mit dem tatsächlichen Produkt vergleichbar ist

4 Elemente des Qualitätsmanagementsystems

Es gilt ISO 13408-1:2008, Abschnitt 4.

5 Definition des aseptischen Verfahrens

5.1 Allgemeines

Es gilt ISO 13408-1:2008, 5.1.

5.2 Risikomanagement

5.2.1 Allgemeines

Es gilt ISO 13408-1:2008, 5.2.1, einschließlich folgender zusätzlicher Anforderungen.

- a) Bei der Risikobeurteilung müssen sämtliche Schritte des aseptischen Verfahrens berücksichtigt werden und es muss festgelegt werden, ob das aseptische Verfahren in einem kontinuierlichen Prozess zu simulieren oder zum Zweck der Verfahrenssimulation in Teilprozesse zu unterteilen ist.

Die Risikobeurteilung darf nicht angewendet werden, um die Simulation von nur einem Teil der Prozesse eines aseptischen Verfahrens zu begründen.

ANMERKUNG 1 Eine erfolgreiche Verfahrenssimulation liefert den Nachweis für die Fähigkeit des festgelegten aseptischen Verfahrens, zu einem annehmbaren Gesamtrestrisiko einer mikrobiologischen/mikrobiellen Kontamination zu führen.

ANMERKUNG 2 Das gewählte Verfahren der Risikobeurteilung sollte für die entsprechende Stufe der Entwicklung des aseptischen Verfahrens geeignet sein.

- b) In Fällen, in denen der Ansatz der Verfahrenssimulation leicht erkennbar ist, ist möglicherweise kein umfassendes Verfahren der Risikobeurteilung für die Gestaltung der Verfahrenssimulation erforderlich. Die Begründung für die getroffenen Entscheidungen muss dokumentiert werden.

5.2.2 Identifizierung von mikrobiologischen Kontaminationsrisiken

Es gilt ISO 13408-1:2008, 5.2.2.

5.2.3 Beurteilung von Kontaminationsrisiken

Es gilt ISO 13408-1:2008, 5.2.3

5.2.4 Überwachung und Nachweis von Kontamination

Es gilt ISO 13408-1:2008, 5.2.4.

5.2.5 Verhinderung von Kontamination

Es gilt ISO 13408-1:2008, 5.2.5.

In Bezug auf das Risikomanagement gelten die folgenden zusätzlichen Anforderungen zu ISO 13408-1:2008, 5.2:

5.2.6 Anwendung der Risikobeurteilung bei der Entwicklung und Erstbeurteilung des aseptischen Verfahrens vor der kommerziellen Produktion

5.2.6.1 Es muss ein vertretbares Niveau des Kontaminationsrisikos festgelegt werden. Während der Entwicklung des aseptischen Verfahrens muss eine Risikobeurteilung erfolgen. Für jede Stufe des aseptischen Verfahrens müssen Maßnahmen zur Risikobeherrschung bestimmt werden, um eine mikrobiologische/mikrobielle Kontamination zu verhindern.