

DIN EN ISO 14698-1

ICS 13.040.35

**Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche –
Biokontaminationskontrolle –
Teil 1: Allgemeine Grundlagen (ISO 14698-1:2003);
Deutsche Fassung EN ISO 14698-1:2003**

Cleanrooms and associated controlled environments –
Biocontamination control –
Part 1: General principles and methods (ISO 14698-1:2003);
German version EN ISO 14698-1:2003

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés –
Maîtrise de la biocontamination –
Partie 1: Principes généraux et méthodes (ISO 14698-1:2003);
Version allemande EN ISO 14698-1:2003

Gesamtumfang 38 Seiten

Normenausschuss Heiz- und Raumlufttechnik (NHRS) im DIN
Normenausschuss Medizin (NAMed) im DIN

Die Europäische Norm EN ISO 14698-1:2003 hat den Status einer Deutschen Norm.

Nationales Vorwort

Die Europäische Norm DIN EN ISO 14698 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 209 „Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche“ erarbeitet und durch CEN/TC 243 „Reinraumtechnik“ als Europäische Norm übernommen. Im DIN Deutsches Institut für Normung e. V. wurden die Arbeiten durch den Arbeitsausschuss 2.21 „Nationales Spiegelgremium zu ISO/TC 209 und CEN/TC 243“ des Gemeinschaftsarbeitsausschusses Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI betreut.

Für die im Abschnitt 2 zitierten Internationalen Normen wird im Folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen hingewiesen:

ISO 14644-4 siehe DIN EN ISO 14644-4

ISO 14698-2 siehe DIN EN ISO 14698-2

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 14644-4, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme (ISO 14644-4:2001)*; Deutsche Fassung EN ISO 14644-4:2001.

DIN EN ISO 14698-2¹⁾, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Biokontaminationskontrolle – Teil 2: Auswertung und Interpretation von Biokontaminationsdaten (ISO 14698-2:2003)*; Deutsche Fassung EN ISO 14698-2:2003.

1) In Vorbereitung.

Deutsche Fassung

Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche –
Biokontaminationskontrolle – Teil 1: Allgemeine Grundlagen
(ISO 14698-1:2003)

Cleanrooms and associated controlled environments –
Biocontamination control – Part 1: General principles and
methods (ISO 14698-1:2003)

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés –
Maîtrise de la biocontamination – Partie 1: Principes
généraux et méthodes (ISO 14698-1:2003)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 10. Juli 2003 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 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, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, der Slowakei, Spanien, der Tschechischen Republik, Ungarn und dem Vereinigten Königreich.



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

Management-Zentrum: rue de Stassart, 36 B-1050 Brüssel

Inhalt

	Seite
Einleitung	3
1 Anwendungsbereich	4
2 Normative Verweisungen	4
3 Begriffe	4
4 Grundlagen der Biokontaminationskontrolle	7
5 Einführung des Betrieblichen Systems	8
6 Darstellung, Auswertung und Angabe der Ergebnisse	13
7 Überprüfung des Betrieblichen Systems	14
8 Schulung	14
9 Dokumentation	14
Anhang A (informativ) Leitfaden zur Bestimmung luftgetragener Biokontamination	15
Anhang B (informativ) Leitfaden zur Validierung von Geräten zur Luftprobenahme	18
Anhang C (informativ) Leitfaden zur Messung der Biokontamination von Oberflächen	21
Anhang D (informativ) Leitfaden zur Bestimmung der Biokontamination von Textilien	23
Anhang E (informativ) Leitfaden zur Validierung von Waschverfahren	25
Anhang F (informativ) Leitfaden zur Bestimmung der Biokontamination von Flüssigkeiten	29
Anhang G (informativ) Leitfaden für die Schulung	31
Literaturhinweise	34
Anhang ZA (normativ) Normative Verweisungen auf internationale Publikationen mit ihren entsprechenden europäischen Publikationen	36

Vorwort

Dieses Dokument EN ISO 14698-1:2003 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 209 „Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche“, dessen Sekretariat vom ANSI gehalten wird, in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 243 „Reinraumtechnik“ erarbeitet.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis März 2004, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis März 2004 zurückgezogen werden.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text der Internationalen Norm ISO 14698-1:2003 wurde von CEN als Europäische Norm ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

ANMERKUNG Die normativen Verweisungen auf internationale Publikationen sind im Anhang ZA (normativ) aufgeführt.

Einleitung

Die hier beschriebenen Prinzipien sollen zur Anwendung angemessener Hygienepraktiken beitragen. Dieser Teil von ISO 14698 ist eine Norm aus einer Anzahl von Normen, in denen Faktoren betrachtet werden, die für Schaffung reiner, kontrollierter Umgebungen bedeutsam sind.

Hygiene hat in vielen Bereichen der modernen Gesellschaft an Bedeutung gewonnen. In solchen Bereichen werden gegenwärtig oder künftig Hygieneverfahren oder Verfahren zur Biokontaminationskontrolle eingesetzt, um sichere und stabile Produkte zu erzeugen. Der Welthandel mit hygieneempfindlichen Produkten hat sich ausgeweitet. Gleichzeitig ist der Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen zurückgegangen oder verboten worden, wodurch ein erhöhter Bedarf an Biokontaminationskontrolle entsteht.

Dieser Teil von ISO 14698 ist die erste allgemeine Internationale Norm zum Thema Biokontaminationskontrolle. Dennoch müssen außer der Reinheit in der Auslegung, Spezifikation, beim Betrieb und der Steuerung von Reinräumen und zugehörigen Reinraumbereichen viele weitere Gesichtspunkte berücksichtigt werden.

Unter bestimmten Bedingungen besteht die Möglichkeit, dass die zuständigen Aufsichtsbehörden ergänzende Regelungen oder Einschränkungen auferlegen. In solchen Situationen sind möglicherweise Anpassungen der in dieser Norm beschriebenen Prüfverfahren notwendig.

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 14698 legt die Grundlagen und grundlegende Verfahrensweisen für ein formelles System zur Biokontaminationskontrolle (Betriebliches System) in solchen Bereichen fest, in denen Reinraumtechnologie zu diesem Zweck angewendet wird. Dieser Teil von ISO 14698 legt die Verfahren fest, die notwendig sind, um Risikobereiche konsistent zu überwachen und nach dem Grad der Gefährdung geeignete Kontrollmaßnahmen anwenden zu können. Für Bereiche mit nur geringem Risiko kann dieser Teil von ISO 14698 als Informationsquelle verwendet werden.

Es werden keine anwendungsspezifischen Anforderungen festgelegt. Auch werden Fragen des Brandschutzes und der Sicherheit nicht angesprochen. Im Hinblick auf diese Fragen siehe Sicherheits- und Brandschutzvorschriften.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokumentes erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die zitierte Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 14644-4:2001, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 4: Design, construction and start-up*

ISO 14698-2:2003, *Cleanrooms and associated controlled environments — Biocontamination control — Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Teils von ISO 14698 gelten die folgenden Begriffe.

3.1 Allgemein

3.1.1

Aktionsgrenze(n)

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

3.1.2

Warngrenze

vom Anwender für den kontrollierten Bereich festgelegter mikrobiologischer Grenzwert, dessen Überschreitung als Warnung vor einer möglichen Abweichung von den normalen Betriebsbedingungen erfolgen kann und dazu führen sollte, dass der Prozess verstärkt überwacht wird

3.1.3

Bioaerosol

feinverteilte biologische Agenzien in einer gasförmigen Umgebung

3.1.4

Biokontamination

Kontamination von Rohstoffen, Geräten, Personen, Oberflächen, Flüssigkeiten, Gasen oder Luft mit lebensfähigen Partikeln

3.1.5

Reinraum

Raum, in dem die Konzentration luftgetragener Partikel geregelt wird, der so konstruiert ist und verwendet wird, dass die Anzahl der in den Raum eingeschleppten bzw. im Raum entstehenden und abgelagerten

Partikel kleinstmöglich ist und in dem andere reinheitsrelevante Parameter wie Temperatur, Feuchte und Druck nach Bedarf geregelt werden

[ISO 14644-1:1999, 2.1.1][1]

3.1.6

Kontakt-Probenahmevorrichtung

speziell gestaltetes, mit einer zugänglichen Oberfläche versehenes Gerät zur Probenahme auf Oberflächen mit einem geeigneten, sterilen Nährmedium

3.1.7

Kontaktplatte

Kontakt-Probenahmevorrichtung, bei dem der Behälter aus einer festen Schale besteht

3.1.8

Kontrollpunkt

Ort innerhalb eines kontrollierten Bereiches, der kontrolliert wird, und an welchem eine Gefährdung durch Vorbeugung, Ausschluss oder Minderung auf annehmbarem Niveau gehalten werden kann

3.1.9

kontrollierter Bereich

abgegrenzter Bereich, in welchem Kontaminationsquellen mit festgelegten Mitteln kontrolliert werden

3.1.10

Korrekturmaßnahme

Maßnahme, die zu ergreifen ist, wenn die Ergebnisse der Überwachung das Überschreiten von Warn- oder Aktionsgrenzen aufzeigen

3.1.11

Betriebliches System

System zur Biokontaminationskontrolle mit festgelegten und dokumentierten Verfahrensabläufen

3.1.12

Gefährdung

Quelle potenziellen Schadens

[ISO/IEC Guide 51:1999, 3.5][2]

3.1.13

Aufprallabscheider

Gerät zur Probenahme von Partikeln in der Luft oder in anderen Gasen durch Kollision dieser Partikel mit einer festen Oberfläche

3.1.14

Aufschlagabscheider

Gerät zum Aufspüren von lebensfähigen Partikeln in der Luft oder in anderen Gasen durch Kollision dieser Partikel mit einer Flüssigkeitsoberfläche und Eindringen in die Flüssigkeit

3.1.15

Qualifizierung

Vorgang des Nachweises, dass der Gegenstand der Qualifizierung (Tätigkeit oder Prozess, Produkt, Organisation, einzeln oder in Kombination) in der Lage ist, festgelegte Anforderungen zu erfüllen

3.1.16

Risiko

Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Gefährdung, die einen Schaden hervorruft, und der Schweregrad dieses Schadens

[ISO/IEC Guide 51:1999, 3.2][2]

3.1.17

Risikobereich

festgelegter und abgegrenzter Bereich, in dem Personen, Produkte oder Stoffe (einzeln oder in Kombination) besonders anfällig für Kontamination sind

3.1.18

Sedimentationsplatte

geeignetes Behältnis (z. B. eine Petrischale) angemessener Größe, mit einem geeigneten, sterilen Nährmedium, das für eine bestimmte Zeit offen stehen gelassen wird, um lebensfähige Partikel aus der Luft zu sammeln

3.1.19

Abstrichtupfer

sterile Sammelvorrichtung, bestehend aus einer speziellen Matrix von geeigneter Größe auf einer Vorrichtung, die auf die abgenommenen Mikroorganismen der Probe weder toxisch noch wachstumshemmend wirkt

3.1.20

Zielwert

vom Anwender für eigene Zwecke festgelegter Zielwert für Routinebetrieb

3.1.21

Validierung

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

[ISO 9000:2000, 3.8.5][3]

3.1.22

Verifizierung

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

[ISO 9000:2000, 3.8.4][3]

ANMERKUNG Überwachungs- und Auditierungsverfahren, -abläufe und Prüfungen, einschließlich Stichprobenentnahme und Untersuchung, können zur Feststellung der korrekten Funktionsweise des Betrieblichen Systems genutzt werden.

3.1.23

lebensfähiges Partikel

Partikel, das aus einem oder mehreren lebenden Mikroorganismen besteht oder diese trägt

3.1.24

lebensfähige Einheit

LE

ein oder mehrere lebensfähige Partikel, die als gesonderte Einheit gezählt werden

ANMERKUNG Wenn die Zahl der lebensfähigen Einheiten durch Zählung der Koloniezahl auf Agarmedien bestimmt wird, werden diese üblicherweise als koloniebildende Einheiten (KBE) angegeben. Eine KBE kann aus einer oder mehreren lebensfähigen Einheiten bestehen.

3.2 Betriebszustände

3.2.1

Bereitstellung

Zustand der vollständig angeschlossenen und in Funktion befindlichen Anlage, jedoch ohne Produktions-einrichtungen, ohne Ausrüstung und ohne Personal

[ISO 14644-1:1999, 2.4.1][1]

3.2.2**Leerlauf**

Zustand der vollständigen Anlage mit eingebauten und wie zwischen Käufer und Lieferanten vereinbart laufenden Produktionseinrichtungen, jedoch ohne Personal

[ISO 14644-1:1999, 2.4.2][1]

3.2.3**Fertigung**

Zustand der in der festgelegten Betriebsart laufenden Anlage mit der vorgesehenen, wie vereinbart arbeitenden Personalbesetzung

[ISO 14644-1:1999, 2.4.3][1]

4 Grundlagen der Biokontaminationskontrolle

4.1 In Reinräumen und zugehörigen Reinraumbereichen ist ein formelles System zur Biokontaminationskontrolle (Betriebliches System) festzulegen, einzuführen und aufrechtzuerhalten. Das Betriebliche System bewertet und steuert Faktoren, die die mikrobiologische Qualität von Prozess und Produkt beeinflussen können.

Es existiert eine Reihe anerkannter Verfahren, um dieses Ziel durch Risikoanalyse [4], [5] zu erreichen. Das Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) System [6], [7], [8], [9] wird verbreitet angewendet. Fault Tree Analysis (FTA) [10], Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) [11] oder andere validierte, gleichwertige Verfahren dürfen angewendet werden.

Bei vielen solcher Verfahren können alle Arten von Gefährdung betrachtet werden. In diesem Teil von ISO 14698 werden ausschließlich mikrobiologische Gefährdungen betrachtet.

4.2 Um die mikrobiologischen Gefährdungen zu bewerten und zu kontrollieren, muss das gewählte System mindestens folgende grundlegende Aspekte ansprechen:

- a) Identifizierung potenzieller Gefährdung für Prozess und Produkt; Bewertung der Eintrittswahrscheinlichkeit dieser Gefährdung sowie Maßnahmen zu ihrer Verhinderung oder Kontrolle;
- b) Festlegung von Risikobereichen sowie für jeden Bereich die Bestimmung der Punkte, Verfahren, Verfahrensstufen und Umgebungsbedingungen, die kontrolliert werden können, um die Gefahren zu beseitigen oder die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens zu minimieren;
- c) Festlegung von Grenzwerten, um kontrollierte Bedingungen sicherzustellen;
- d) Festlegung eines Plans zur Überwachung und Beobachtung;
- e) Festlegung der Korrekturmaßnahmen, die in dem Fall zu ergreifen sind, dass die Überwachung zeigt, dass einzelne Punkte, Verfahren, Verfahrensstufen oder Umgebungsbedingungen außer Kontrolle sind;
- f) Festlegung von Abläufen, die zusätzliche Prüfungen und Abläufe enthalten dürfen, die dazu dienen, das wirksame Funktionieren des Betrieblichen Systems zu überprüfen;
- g) Festlegung von Schulungsabläufen;
- h) Erstellung und Pflege einer geeigneten Dokumentation.

5 Einführung des Betrieblichen Systems

5.1 Allgemeine Anforderungen

Es liegt in der Verantwortung des Betreibers, ein Betriebliches System zur Biokontaminationskontrolle zu entwickeln, in Kraft zu setzen und zu dokumentieren, das es gestattet, nachteilige Bedingungen rechtzeitig zu erkennen. Es ist unumgänglich, dieses System dem jeweiligen Anwendungszweck, der jeweiligen Produktionsstätte und festgelegten Bedingungen anzupassen und in ein Qualitätsmanagementsystem als integralen Bestandteil einzubeziehen. Das Qualitätsmanagementsystem muss geeignete Schulungsmaßnahmen für das gewählte Betriebliche System enthalten.

Es ist darüber hinaus von wesentlicher Bedeutung, ein Überwachungsprogramm (siehe 5.3) so zu gestalten und in Kraft zu setzen, dass die Möglichkeit einer Kontamination des Produkts und/oder des Risikobereichs durch Probenahme minimiert wird.

Risikobereiche sind nach den entsprechenden Leitlinien, etwaigen Vorschriften und dem gewählten Betrieblichen System zu klassifizieren. Eine Klassifizierung von Risikobereichen entsprechend dem Grad der Biokontamination der Luft oder auf Oberflächen kann beispielsweise folgendermaßen vorgenommen werden: geringes, mittleres, hohes oder sehr hohes Risiko.

ANMERKUNG Die beiden ersten Teile eines Betrieblichen Systems, wie in 4.2 a) und b) angegeben, werden in diesem Teil von ISO 14698 nicht im Detail besprochen. Hinweise zur Erkennung, Beurteilung und Kontrolle von Gefährdungen werden jedoch in anderen Quellen gegeben, siehe z. B. [12].

5.2 Warn- und Eingreifgrenzen, Zielwerte

Der Anwender eines Reinraums und/oder zugehörigen Reinraumbereichen muss mikrobiologische Warn- und Eingreifgrenzen festlegen. Diese Grenzwerte müssen sich an der Anwendung, der Klassifizierung der Risikobereiche und den nach dem Stand der Technik erreichbaren Werten orientieren. In einigen speziellen Anwendungen dürfen mikrobiologische Zielwerte als Alternative zu mikrobiologischen Warn- und Eingreifgrenzen verwendet werden.

Zur Feststellung einer „Grundlinie“, auf der Warn- und Eingreifgrenzen aufbauen, sollten die Biokontaminationsdaten während der Erst-Inbetriebnahmephase und in durch das Betriebliche System festgelegten Intervallen geprüft werden. Warn- und Eingreifgrenzen dürfen in bestimmten Anwendungsfällen zu den etwaigen Zielwerten ins Verhältnis gesetzt werden. Warn- und Eingreifgrenzen sollten nach den Erfordernissen überprüft und angepasst werden.

5.3 Überwachung der Biokontamination

5.3.1 Allgemeines

Die Erkennung und Überwachung von Biokontaminationen in Risikobereichen muss durch Probenahme und Zählung von lebensfähigen Einheiten nach einem Probenahmeplan und mittels geeigneter Verfahren erfolgen.

Beispiele von Biokontaminationsquellen, die eine Gefährdung darstellen können, sind Luft, Oberflächen, Textilien und Flüssigkeiten (siehe Anhänge A, C, D und F).

Die Entnahme mikrobiologischer Proben während des Baus und der Inbetriebnahme von neuen Anlagen und, soweit erforderlich, im Betriebszustand "Bereitstellung" kann nützliche Orientierungswerte zur Feststellung der "Grundlinie" liefern. Die Überwachung in Risikobereichen nach dem Betrieblichen System muss auch im Betriebszustand "Fertigung" regelmäßig erfolgen.

5.3.2 Probenahme

5.3.2.1 Allgemeines

Es sind geeignete Verfahren zur Probenahme sowie damit im Zusammenhang stehende Abläufe auszuwählen und durchzuführen, die die Komplexität und Verschiedenartigkeit der auftretenden Situationen

widerspiegeln. Die Probenahme muss unter Verwendung eines Gerätes und nach einem Verfahren geschehen, das nach dem schriftlich niedergelegten Ablauf ausgewählt wurde und mit den Anweisungen des Herstellers des Gerätes übereinstimmt.

5.3.2.2 Gerät zur Probenahme

Das Gerät zur Probenahme ist entsprechend dem zu überwachenden Bereich zu wählen. Die Auswahl für eine spezielle Anwendung muss unter Beachtung der folgenden Faktoren geschehen:

- a) Art der zu sammelnden lebensfähigen Partikel;
- b) Empfindlichkeit der lebensfähigen Partikel gegenüber dem Probenahmeverfahren;
- c) erwartete Konzentration lebensfähiger Partikel;
- d) natürlich vorkommende Mikrobenflora;
- e) Zugänglichkeit der Risikobereiche;
- f) Fähigkeit zur Detektierung geringer Biokontaminationsgrade;
- g) Umgebungsbedingungen in dem Risikobereich, in welchem Proben genommen werden;
- h) Zeit und Dauer der Probenahme;
- i) Probenahmeverfahren, Material und Eigenschaften des Probenahmemediums;
- j) Auswirkungen des Geräts zur Probenahme auf den zu überwachenden Prozess oder die zu überwachende Umgebung;
- k) Sammelgenauigkeit und Sammelwirkungsgrad;
- l) Inkubation und Verfahren zur Detektierung lebensfähiger Partikeln sowie Auswerteverfahren;
- m) Art der ermittelten Information (d. h. qualitative oder quantitative Gesichtspunkte);
- n) Wirkungsgrad von Extraktions-/Spülflüssigkeiten, soweit anwendbar.

5.3.2.3 Probenahmeplan

Der Probenahmeplan wird aus dem gewählten Betrieblichen System entwickelt und muss dokumentiert werden. Dies ist für eine exakte Risikoeinschätzung und Interpretation der Biokontaminationsdaten von wesentlicher Bedeutung.

Die Probenahme muss während des Betriebs sowie in Phasen größtmöglicher Systembelastung durchgeführt werden (gegen Ende einer Schicht oder zu Zeiten größter Aktivität). Eine Probenahme unter Leerlaufbedingungen kann ebenfalls nützliche Informationen über die Anlagenkonstruktion und Anlagenleistungsfähigkeit liefern.

Der Probenahmeplan muss Folgendes beinhalten:

- a) einen anfänglichen Probenahmeplan zur Aufnahme von Referenzpunkten innerhalb des gewählten Betrieblichen Systems;
- b) einen Routineprobenahmeplan, abgeleitet aus dem gewählten Betrieblichen System.

5.3.2.4 Entwicklung des Probenahmeplans

Der Probenahmeplan muss den Reinheitsgrad des Risikobereichs und den Grad der Biokontaminationskontrolle berücksichtigen, die für die jeweilige Tätigkeit erforderlich sind, um Personen, Umfeld, Prozessablauf und Produkt zu schützen. Nachfolgend werden Beispiele für zu berücksichtigende Gesichtspunkte aufgezählt:

- a) Auswahl des Probenahmeortes, unter Berücksichtigung des Ortes und der Funktion des Risikobereichs;
- b) Anzahl der Proben (Eingeschränkte oder kleine Probenvolumina liefern möglicherweise keine repräsentativen Messergebnisse, allerdings kann dies in einigen Fällen durch die Anzahl der Probenahmen ausgeglichen werden.);
- c) Häufigkeit der Probenahme;
- d) Probenahmeverfahren sowie die Angabe, ob es sich um qualitative oder quantitative Prüfungen handelt;
- e) Probenahmevermögen oder für eine Probe abzudeckende Fläche;
- f) Verdünnungsmittel, Spülflüssigkeiten, Neutralisationsmittel usw.;
- g) zu einer bestimmten Situation gehörende Faktoren, die Ergebnisse der Kulturen beeinflussen könnten;
- h) Auswirkung von Arbeitsgängen, Personal und Ausrüstung in Risikobereichen, welche zur Biokontamination beitragen können, z. B.:
 - 1) Druckgase,
 - 2) Raumluft,
 - 3) Fertigungseinrichtungen,
 - 4) Überwachungs-/Messgeräte,
 - 5) Lagerbehälter,
 - 6) Anzahl der Personen innerhalb des Bereichs,
 - 7) ungeschützte Körperbereiche beim Personal,
 - 8) Personalbekleidung,
 - 9) Schutzkleidung,
 - 10) Wände/Decken,
 - 11) Böden,
 - 12) Türen,
 - 13) Werkbänke,
 - 14) Stühle oder
 - 15) Luftzufuhr aus anderen Quellen.