

DIN EN 17141

ICS 13.040.35

Einsprüche bis 2017-09-07

Entwurf**Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche –
Biokontaminationskontrolle;
Deutsche und Englische Fassung prEN 17141:2017**

Cleanrooms and associated controlled environments –
Biocontamination control;
German and English version prEN 17141:2017

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés –
Maîtrise de la biocontamination;
Version allemande et anglaise prEN 17141:2017

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2017-07-07 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nhrs@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Heiz- und Raumluftechnik sowie deren Sicherheit (NHRs), 10772 Berlin, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 157 Seiten

DIN-Normenausschuss Heiz- und Raumluftechnik sowie deren Sicherheit (NHRs)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN 17141:2017) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 243 „Reinraumtechnologie“ erarbeitet, dessen Sekretariat von BSI (Vereinigtes Königreich) gehalten wird.

Für die deutsche Mitarbeit ist der Arbeitsausschuss NA 041-02-21 AA „Reinraumtechnik (SpA CEN/TC 243 und ISO/TC 209)“ im DIN-Normenausschuss Heiz- und Raumlufttechnik sowie deren Sicherheit (NHRS) verantwortlich.

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Biokontaminationskontrolle

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Maîtrise de la biocontamination

Cleanrooms and associated controlled environments — Biocontamination control

ICS:

Deskriptoren

Dokument-Typ: Europäische Norm

Dokument-Untertyp:

Dokument-Stage: CEN-Umfrage

Dokument-Sprache: D

STD Version 2.8l

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	6
Einleitung	7
1 Anwendungsbereich	9
2 Normative Verweisungen	9
3 Begriffe	9
4 Erstellung von Kontrollanforderungen	11
4.1 Betriebliches System mikrobiologische Kontrolle	11
4.2 Qualitätsattribute des betrieblichen Systems	11
4.3 Abschätzung der Auswirkungen	12
4.4 Verifizierung	13
4.5 Errichtung des betrieblichen Systems	13
4.5.1 Allgemeine Anforderungen	13
4.5.2 Verarbeitung der Proben	14
4.5.3 Kultivierungsmethoden	14
5 Demonstration der Kontrolle	15
5.1 Errichtung eines umweltbezogenen Überwachungsprogramms durch Abschätzung der Auswirkungen	15
5.2 Tendenz	16
5.3 Aktions- und Alarmgrenzen	17
5.3.1 Errichtung von Aktions- und Alarmgrenzen	17
5.3.2 Ergebnis außerhalb der Aktion/des Alarms	17
5.4 Probenahme (als Teil eines umweltbezogenen Überwachungsplans)	17
5.4.1 Allgemeines	17
5.4.2 Probenahmeplan	18
5.4.3 Gestaltung des Probenahmeplans	18
5.4.4 Probenhäufigkeit	19
5.4.5 Probenahmestellen	20
5.5 Verifizierung des betrieblichen Systems	20
5.5.1 Allgemeines	20
5.5.2 Korrekturmaßnahme	20
5.5.3 Aufzeichnungen	21
5.5.4 Verfolgung der Proben	21
5.5.5 Erfassung der Ergebnisse	21
5.5.6 Aufzeichnung von Daten	22
5.5.7 Datenauswertung	23
5.6 Verifizierung	24
5.7 Ergebnisse außerhalb der Spezifikation	24
5.8 Verifizierung der Ergebnisse	25
6 Metrologie	26
6.1 Allgemeines	26
6.2 Probenahmegeräte	27
6.2.1 Verarbeitung der Proben	27
6.2.2 Allgemeines	27
6.2.3 Auswahl eines Probenahmegeräts (Einschlag)	27
6.3 Filtrationsluft-Probenahmegerät	29

6.4	Flüssigkeits-Aufschlagabscheider und zyklonische Probenahmegeräte	29
6.5	Probenahme lebensfähiger Oberfläche	30
6.5.1	Grundsätze	30
6.5.2	Angabe der Ergebnisse	30
6.5.3	Oberflächen-Probenahmegeräte	30
6.6	Sedimentationsplatten	31
6.6.1	Kurzbeschreibung	31
6.6.2	Verwendung von Sedimentationsplatten	31
6.7	Kultivierungsmethoden der Analyse	32
6.7.1	Allgemeines	32
6.7.2	Kulturmedien	32
6.7.3	Transport	32
6.7.4	Inkubation	32
6.7.5	Zählung	32
6.7.6	Charakterisierung	33
6.8	Angabe, Interpretation und Berichterstattung von Ergebnissen	33
7	Schulung	34
7.1	Allgemeines	34
7.2	Dokumentation	34
Anhang A (informativ) Leitfaden für Life-Science Pharma-/Biopharma-Anwendungen		35
A.1	Einleitung	35
A.2	Anmerkungen zur Risiko-/Auswirkungsbewertung	36
A.3	Anmerkung zur Errichtung von Kontrollanforderungen	36
A.4	Anmerkungen zur Demonstration der Kontrolle	36
Anhang B (informativ) Leitfaden für Life-Science medizinische Geräteanwendungen		37
B.1	Einleitung für Life-Science medizinische Geräteanwendungen	37
B.2	Beurteilung der Auswirkungen für Life-Science medizinische Geräteanwendungen	38
B.3	Errichtung einer Kontrolle für Life-Science medizinische Geräteanwendungen	39
B.4	Demonstration der Kontrolle für Life-Science medizinische Geräteanwendungen	39
B.4.1	Allgemeines	39
B.4.2	Verarbeitung der Proben	39
B.4.3	Zählung	39
B.4.4	Häufigkeit der Überwachung (täglich/pro Schicht, wöchentlich, monatlich) als Teil der Errichtung der Kontrolle	40
B.4.5	Probenahme	40
B.4.6	Umweltbezogener Überwachungs-Probenahmeplan — Anzahl der Messstellen	40
B.5	Andere informative Anhänge für Life-Science medizinische Geräteanwendungen	41
Anhang C (informativ) Anleitung für Gesundheitswesen-/Klinikanwendungen		42
C.1	Einleitung	42
C.2	Anmerkungen zur Beurteilung der Auswirkungen/Gefahr für Gesundheitswesen-Anwendungen	43
C.3	Anmerkungen zur Errichtung der Kontrolle in einer Gesundheitswesen-Anwendung	43
Anhang D (informativ) Anleitung für Lebensmittelanwendungen		44
D.1	Einleitung	44
D.2	Erstellung von Kontrollanforderungen	44
D.2.1	Betriebliches System der Mikroflora-Kontrolle	44
D.2.2	Qualitätsattribute des betrieblichen Systems	44
D.2.3	Risikoanalyse	44
D.2.4	Verifizierung	44
D.3	Errichtung des betrieblichen Systems	45
D.3.1	Allgemeine Anforderungen	45
D.3.2	Verarbeitung der Proben	45
D.3.3	Kultivierungsmethoden	45

D.4	Demonstration der Kontrolle.....	45
D.4.1	Allgemeines	45
D.4.2	Tendenz.....	47
D.4.3	Aktions- und Alarmgrenzen.....	47
D.4.4	Probenahme	48
Anhang E (informativ) Entwickelnde Metrologie der Biokontaminationskontrolle		49
E.1	Einleitung — Warum eine Organisation schnelle mikrobiologische Methoden (RMM) in Betracht ziehen sollte	49
E.2	Anforderungen an die Validierung — eine alternative Methode im Vergleich zu herkömmlichen Methoden.....	49
E.3	Notwendigkeit der Errichtung von Alarm- und Aktionsgrenzen für die neue validierte Methode.....	49
E.4	Beschreibung der quantitativen schnellen Methoden.....	49
E.4.1	Allgemeines	49
E.4.2	Wachstumsabhängige schnelle Methoden	50
E.4.3	Wachstumsabhängige schnelle Methoden	53
Anhang F (informativ) Anleitung zur Bestimmung luftgetragener mikrobiologischer Ebenen		55
F.1	Einleitung	55
F.2	Kultivierbare luftgetragene Probenahme.....	55
F.2.1	Kurzbeschreibung.....	55
F.2.2	Angabe der Ergebnisse	55
F.3	Kultivierbare Oberflächen-Probenahme.....	55
F.3.1	Grundsätze	55
F.3.2	Angabe der Ergebnisse	56
F.4	Sedimentationsplatten	56
Anhang G (informativ) Anleitung zur Verifizierung von Probenahmegeräten, die für die Auswertung luftgetragener mikrobiologischer Ebenen verwendet werden		57
G.1	Einleitung	57
G.2	Quantifizierung der physikalischen Abschnittgröße und der Erfassungseffizienz	57
G.2.1	Allgemeines	57
G.2.2	Physikalische Effizienz	57
G.3	Experimentelle Methoden	58
G.3.1	Aerosolkammermethode.....	58
G.3.2	Vereinfachte Labormethode (PQ)	61
G.4	Inkubation.....	62
G.5	Auswertung der Ergebnisse.....	62
Anhang H (informativ) Anleitung zur Bestimmung mikrobiologischer Kontamination auf Oberflächen		63
H.1	Einleitung	63
H.2	Grundsätze.....	63
H.3	Probenahmegeräte	63
H.3.1	Kontakt-Probenahmeverrichtungen.....	63
H.3.2	Abstrichtupfer	64
H.3.3	Sedimentationsplatten	64
H.4	Angabe der Ergebnisse	64
Anhang I (informativ) Anleitung zur Bestimmung mikrobiologischer Kontamination auf Textilien		65
I.1	Einleitung	65
I.2	Kurzbeschreibung.....	66
I.3	Kontakt-Probenahmeverrichtung.....	66
I.4	Angabe der Ergebnisse	66
Anhang J (informativ) Anleitung zur Verifizierung des Waschprozesses		67
J.1	Einleitung	67

J.2	Prüfverfahren	67
J.2.1	Kurzbeschreibung	67
J.2.2	Mikroorganismen	68
J.2.3	Mikrobiologische Suspension	68
J.2.4	Kontroll- und Prüfstücke	69
J.2.5	Herstellung des Inokulums	69
J.2.6	Durchführung	69
J.2.7	Auswertung der Ergebnisse	70
Anhang K (informativ) Anleitung zur Schulung		71
K.1	Einleitung	71
K.2	Elemente für standardisierte Schulungsprogramme	71
K.2.1	Allgemeines	71
K.2.2	Schulungsunterlagen	71
K.2.3	Schulungshandbuch	72
K.2.4	Mikrobiologische Kontrollverfahren	72
K.3	Verifizierung der Schulung	73
K.3.1	Allgemeines	73
K.3.2	Tools zur Bewertung	73
K.3.3	Dokumentation	73
K.4	Beurteilung und Auslegung mikrobiologischer Kontaminationsdaten	74
K.4.1	Allgemeines	74
K.4.2	Bedeutung der mikrobiologischen Kontamination	74
Anhang L (informativ) Typische Quellen mikrobiologischer Kontamination		76
L.1	Einleitung	76
L.2	Menschen	76
L.3	Physikalische Bedingungen der Einrichtung und der unmittelbaren Umgebung	76
L.4	Materialien und Ausrüstung	77
L.5	Unzureichende Reinigungsverfahren und/oder -ausrüstung	77
Literaturhinweise		78

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN 17141:2017) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 243 „Reinraumtechnologie“ erarbeitet, dessen Sekretariat von BSI gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur CEN-Umfrage vorgelegt.

Einleitung

Diese Europäische Norm legt die Prinzipien und die grundlegende Methodik einer formellen Anleitung zur Errichtung von Anforderungen an die mikrobiologische Kontaminationskontrolle für kontrollierte Bereiche fest. Sie beschreibt die Grundlagen der mikrobiologischen Kontrolle und bietet Anleitung für die mikrobiologische Qualifikation/Verifizierung der kontrollierten Bereiche in Bereitstellung, im Leerlauf und in Betrieb, um ein Verfahren zur Wartung und Demonstration der Kontrolle zu erstellen.

Unter Einhaltung der Grundsätze des CEN-Normungsverfahrens schreibt diese Norm keine spezifischen Regeln für eine beliebige oder bestimmte Branche vor, sondern bietet einen Anwendungsleitfaden und eine Toolbox sowie Punkte, die in einer Vielzahl von Schlüsselindustrien zu berücksichtigen sind. Branchen, in denen diese Norm erwartungsgemäß besonders Anwendung finden wird, sind Life-Science Pharma/Biopharma, Life-Science medizinische Produkte, Gesundheitswesen/Klinken und die Lebensmittelbranche. Diese Branchen nutzen Reinnräume oder auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche und es liegt keine gemeinsame europäische Anleitung vor, die bewährte Praktiken und Anleitungen für die Errichtung einer Kontrolle und die anschließende Demonstration der Kontrolle lebensfähiger mikrobiologischer Verunreinigung in Luft und auf Oberflächen bietet.

Diese Norm beschränkt sich auf lebensfähige mikrobiologische Verunreinigung, schließt allerdings speziell jede Behandlung von Endotoxinen, Prionen und Viren aus. Diese Ausschlüsse werden entsprechend in anderen Normen und industriellen Leitfäden behandelt.

Ein Leitfaden im Bereich Life-Science Pharma/Biopharma ist aus folgenden Gründen von Bedeutung:

In der Life-Science-Branche werden viele verschiedene Normen, Richtlinien und Referenzen verwendet. Dazu zählen EMA und PIC/s Anhang 1 GMP-Leitfaden für die sterile Medizin sowie der FDA-Leitfaden im Rahmen des 2004 Anleitungsdokument zur aseptischen Prozesstechnologie. Des Weiteren gibt es einen WHO GMP-Leitfaden, die europäische Pharmaverordnung und USP so wie Anleitungsdokumente aus Industrieverbänden, darunter PDA, ISPE und PHSS.

Obwohl es bereits ausreichend Vorschriften in der Life-Science Pharma- und Biopharmabranche gibt, besteht der Bedarf an einer klaren Anleitung und für die Lösung von Konflikten und Verwirrung in spezifischen Bereichen der Biokontaminationskontrolle, wie beispielsweise die Wahl von umweltbezogener Überwachung (EM) bei Probenahmeverfahren, die Verwendung der erfassten Daten für Tendenzanalysen und die Rolle der Schnellen Mikrobiologischen Messung (RMM) oder der Unmittelbaren Mikrobiologischen Erkennung (IMD).

Aus diesen Gründen beabsichtigt diese Norm als Ergänzung zu den bestehenden Anleitungsdokumenten zu dienen. Diese Norm beabsichtigt, ordentliche Wissenschaft in der Biokontaminationskontrolle zu bieten und Regulierungsbehörden zu ermutigen, sich für lebensfähige Mikroorganismen und die Biokontaminationskontrolle auf diese neue Norm zu beziehen.

Ein Leitfaden im Bereich Life-Science Medizinische Produkte ist aus folgenden Gründen von Bedeutung:

Während EN ISO 14971 medizinische Produkte abdeckt und die Anforderungen an die Risikobewertung für die Biokontaminationskontrolle in einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich gibt, liegt für GMP keine spezifische Anleitung vor. Bestehende behördliche Anleitung bei der FDA aseptischen Prozesstechnologie deckt keine medizinischen Produkte ab und die EU GMP-Vorschriften in Anhang 1 beziehen sich auf sterile Medizin.

Biokontamination an medizinischen Geräten kann zu schweren Schäden der Patienten führen. Medizinische Produkte gibt es in einer Vielzahl an Formen und Materialien; der Aufbau umfasst sowohl den manuellen als

auch den automatischen Betrieb. Biokontamination medizinischer Produkte ist durch aseptische Prozesstechnologie zu vermeiden und/oder durch Sterilisation zu eliminieren. Medizinische Produkte bestehen aus unterschiedlichsten Materialien, Formen, Größen und Funktionen.

Ein Leitfaden im Gesundheitswesen in Kliniken ist aus folgenden Gründen von Bedeutung:

Während es nationale Empfehlungen für Operationssäle in Kliniken gibt, liegt keine Europäische Norm für die Biokontaminationskontrolle in dieser Art von auf Sauberkeit kontrollierten Umgebungen vor. Außerdem sind GMP-Richtlinien in der Biokontaminationskontrolle auf Krankenhausapotheken und Gewebereinrichtungen im Rahmen der EU-Richtlinien beschränkt.

Eine Europäische Norm zur Biokontaminationskontrolle kann einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Patientensicherheit leisten und kann im Gesundheitswesen/in Kliniken in vielen Bereichen, darunter Operationssäle für infektionsanfällige Chirurgie, immungeschwächte Stationen, Mikrobiologielaboratorien, Isolationsräume etc. angewendet werden.

Die Biokontaminationskontrolle kann einen wichtigen Leitfaden zu bewährten Praktiken in mikrobiologischen Messverfahren bieten, die unter anderem zur Fehlerbehebung, Tendenzanalyse und Verfolgung von antimikrobiellen resistenten Mikroorganismen eingesetzt werden können.

Diese Norm beabsichtigt einen Leitfaden zu bewährten Praktiken im Bereich der Biokontaminationskontrolle, der Überwachung und der Methoden in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen für das Gesundheitswesen in Kliniken zu bieten.

Ein Leitfaden zu Lebensmitteln ist aus folgenden Gründen von Bedeutung:

In der Lebensmittelbranche gibt es derzeit keine spezifischen Normen bezüglich der Biokontaminationskontrolle in Reinräumen oder in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen. Ultrareine Abfüllung, High- und Middle-Care-Bereiche sind äußerst wichtige Elemente der Biokontaminationskontrolle in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen. Die bestehenden Normen EN ISO 14698-1:2003 und EN ISO 14698-2:2003 sind allgemeine Anforderungen und gelten nicht als für die Lebensmittelbranche ausreichend detailliert. Diese Norm bietet eine spezifische Anleitung für die Lebensmittelindustrie.

Reinräume und auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche werden in der Lebensmittelindustrie verwendet, um zu verhindern, dass gefährliche Mikroorganismen als biologische Kontamination oder Bioverunreinigung agieren, für die Verbesserung der Haltbarkeit bei gleichzeitiger Reduzierung künstlicher Konservierungsstoffe und um die organoleptische Qualität der Produkte zu steigern. Umweltbezogene Überwachung ist eine Methode zur Ermittlung von potenziell aufnehmenden und schwer zu entfernenden Mikroorganismen.

Beispiele hierfür sind:

- Schneiden und Verpackung (Fleisch, Schinken, Salami, Fisch usw.);
- Produktion und Verpackung (Babynahrung, Tierfutter, Milchprodukte, Käse usw.);
- nur Verpackung (frisches Obst, frische Säfte, Gemüse usw.);
- Fertigprodukte/ verzehrfertige Produkte.

Es ist sinnvoll, bestimmte Reinheitsgrade für Oberflächen und Luft der mikrobiologischen Kontamination in ausgewählten Bereichen oder Reinbereichen und in auf Sauberkeit kontrollierten Umgebungen festzulegen. Diese Norm bietet eine Anleitung zu geeigneten Methoden für die Errichtung der Kontrolle, für die Auswahl geeigneter Alarm- & Aktionsgrenzen und für die Errichtung eines Plans der umweltbezogenen Überwachung als Teil der Demonstration der Kontrolle.

1 Anwendungsbereich

Diese Europäische Norm legt die Prinzipien und die grundlegende Methodik eines betrieblichen Systems der Kontrolle der Biokontamination in Reinräumen und damit verbundenen kontrollierten Bereichen fest. Diese Prinzipien basieren auf der Errichtung der Kontrollen und der anschließenden Demonstration der Kontrolle.

Diese Norm spezifiziert die Methoden, die für die konsistente Beurteilung der risikoüberwachenden Risikobereiche und die Anwendung der Kontrollmaßnahmen entsprechend des Grades des vorliegenden Risikos erforderlich sind.

Sie bietet außerdem eine Anleitung zur Bewertung und Verifizierung mikrobiologischer Probenahmegeräte mit dem Ziel, Anwendern dabei zu helfen, ihre Überwachung zu standardisieren, damit die Ergebnisse von einer Einrichtung mit denen einer anderen verglichen werden können.

Diese Norm befasst sich ausschließlich mit mikrobiologischen Gefahren.

Es gibt einen spezifischen Leitfaden zu gemeinsamen Anwendungen, inklusive Lebensmittel, Kliniken und Life-Sciences (Pharma/Biopharma und Medizinische Produkte).

2 Normative Verweisungen

In diesem Dokument gibt es keine normativen Verweisungen.

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

3.1

lebensfähig

<Mikroflora> kann mit mikrobiologischen Methoden kultiviert werden

3.2

lebensfähiges Partikel

Partikel, das einen oder mehrere Mikroorganismen enthält

3.3

Biokontamination

Verunreinigung mit lebensfähigen Mikroorganismen. (oder biologischen Ursprungs)

3.4

auf Sauberkeit kontrollierter Bereich

zugewiesener Bereich, in dem die Konzentration von Biokontamination in Luft und/oder auf Oberflächen kontrolliert und spezifiziert wird und der so konstruiert ist und in einer Weise verwendet wird, dass die Einbringung und die Auswirkung von Verunreinigung minimiert wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Attribute des Grads an Reinheit, wie Partikelkonzentrationen in der Luft werden in Klassen angegeben.

3.5

Mikroflora

Bakterien, mikroskopische Algen und Pilze

3.6

Mikroflorakontrolle

Aktionen/betriebliche Systeme in einem Produktionsbereich, die die Mikroflora kontrollieren, welche Infektionen, Krankheiten oder Verderb verursachen oder die Produktqualität anderweitig beeinträchtigen kann (z. B. Messungen, Reinigungs- und Desinfektionsprogramm, Reinraumtechnik.)

3.7

Mikrobiologische Kontrolle

Kontrolle der mikrobiologischen Anzahl und Typen, die in Reinbereichen vorhanden sind, die Infektionen, Krankheiten oder Verderb verursachen oder anderweitig die Produktqualität beeinträchtigen können

3.8

kultivierbar

mit der Fähigkeit zu wachsen und koloniebildende Einheiten zu formen, unter Verwendung mikrobiologischer Kultivierungstechniken

3.9

nicht kultivierbar

ohne die Fähigkeit zu wachsen und koloniebildende Einheiten zu formen, unter Verwendung mikrobiologischer Kultivierungstechniken

3.10

koloniebildende Einheit

CFU

Einheit, die die Fähigkeit besitzt, eine Kolonie aus Mikroflora zu produzieren, die von einem Beobachter erkennbar ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Anzahl an lebensfähigen Mikroorganismen, die sichtbare Zähleinheiten auf dem Nährmedium bilden. Diese Einheit besteht aus einer oder einer Gruppe von mikrobiologischen Zellen.

3.11

beanstandbare Spezies

Spezies an Mikroflora, die als schädlich identifiziert wurde, entweder für das Produkt oder den vorgesehenen Empfänger

3.12

aseptisch

Technik, die die Verunreinigung durch Mikroorganismen verhindert, die Krankheiten verursachen oder für das Produkt schädlich sind

3.13

steril

frei von lebenden oder lebensfähigen Mikroorganismen

3.14

Sterilisation

Prozess, der jegliche Lebensform aus einem Artikel/Produkt eliminiert

Anmerkung 1 zum Begriff: Technisch eine 6 logarithmische Reduktion an koloniebildenden Einheiten.

3.15

Abschätzung der Auswirkungen

Beurteilung, um die Wahrscheinlichkeit von Verunreinigung zu ermitteln, die eine nachteilige Auswirkung auf ein Produkt oder ein Lebewesen haben kann

3.16

kritischer Bereich

Bereich um einen Gegenstand, der eine ungewollte Verunreinigung dieses Gegenstands verursachen kann

3.17

Kontrollpunkt

Stelle im Reinbereich/Reinraum/kritischen Bereich, an der die Kontrollmaßnahme umgesetzt wird

3.18

kritischer Kontrollpunkt

Stelle im kritischen Bereich, an der die Kontrolle wesentlich ist, um die Gefahr der Biokontamination zu beseitigen oder zu reduzieren.

3.19

umweltbezogene Überwachung

EM

Messung definierter Parameter in regelmäßigen Abständen.

4 Erstellung von Kontrollanforderungen

4.1 Betriebliches System mikrobiologische Kontrolle

Ein betriebliches System der mikrobiologischen Kontrolle muss erstellt, implementiert und aufrechterhalten werden. Das betriebliche System bewertet und kontrolliert Faktoren, die den Einfluss von mikrobiologischen Elementen auf die Qualität und den Prozess und das Produkt beeinträchtigen können. Es gibt eine Vielzahl an anerkannten Methoden für die Errichtung eines betrieblichen Systems über die Risikobewertung [4], [5]. Das System der Gefahrenanalyse und kritischer Kontrollpunkte (HACCP) [6], [7], [8], [9] wird gemeinhin verwendet. Die Fehlerbaumanalyse (FTA) [10] oder die Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) [11] oder andere validierte gleichwertige Systeme können ebenfalls verwendet werden.

4.2 Qualitätsattribute des betrieblichen Systems

Für die Bewertung und Kontrolle der mikrobiologischen Gefahren muss jedes gewählte System folgende Prinzipien behandeln:

- a) Ermittlung der potenziellen Gefahr(en) für die Qualitätsattribute des kritischen Produkts, Bewertung der Wahrscheinlichkeit, dass diese Gefahr(en) auftritt/auftreten und Ermittlung von Maßnahmen zu deren Vermeidung oder Kontrolle;
- b) Bestimmung kritischer Bereiche und Ermittlung kritischer Kontrollpunkte, Verfahren, operativer Schritte und Umweltbedingungen, die kontrolliert werden können, um die Gefahr(en) zu beseitigen oder die Wahrscheinlichkeit ihres Eintretens zu minimieren;
- c) Errichtung von Ebenen zur Gewährleistung der Biokontaminationskontrolle;
- d) Errichtung eines Zeitplans der umweltbezogenen Überwachung und Beobachtung;
- e) Errichtung von Korrekturmaßnahmen, die zu ergreifen sind, wenn die Ergebnisse der Überwachung belegen, dass ein bestimmter Punkt, ein bestimmtes Verfahren, ein bestimmter operativer Schritt oder eine bestimmte Umweltbedingung nicht im Rahmen der Biokontaminationskontrolle liegen;
- f) Erstellung von Verfahren, die Ergänzungsprüfungen und Verfahren enthalten können, um zu verifizieren, dass das gewählte betriebliche System effektiv funktioniert;
- g) Erstellung von Schulungsverfahren;

- h) Erstellung und Pflege geeigneter Dokumentation.

4.3 Abschätzung der Auswirkungen

Die Auswirkungen sind im Bezug auf Betrieb, Personal und Ausstattung in einem Reinraum, einem Reinbereich oder einem auf Sauberkeit kontrollierten Bereich zu beurteilen, die zu mikrobiologischer Verunreinigung beitragen können, wie beispielsweise:

- a) komprimierte Gase;
- b) Raumluft;
- c) Produktionsausrüstung;
- d) Überwachungs-/Messgeräte;
- e) Lagerbehälter;
- f) Anzahl der im Bereich anwesenden Personen;
- g) ungeschützte Oberflächen des Personals;
- h) persönliche Kleidung;
- i) Schutzkleidung;
- j) Wände/Decken;
- k) Böden;
- l) Türen;
- m) Bänke;
- n) Stühle;
- o) Luft, die aus anderen Quellen stammt;
- p) beanstandbare Spezies (oder Spezies von Interesse) sollten sorgfältig abgewägt werden. Als Teil der Prozessgestaltung und des Risikos sollten Spezies, die für den Prozess und das Produkt von Interesse sind, identifiziert werden. Beispiele in verschiedenen Anwendungen, darunter Lebensmittel-verderbende Mikroorganismen in der Lebensmittelindustrie und pathogene Mikroorganismen in Kliniken/im Gesundheitswesen sind den Anhängen zu entnehmen.

Es ist eine Entscheidung zu treffen, ob mikrobiologische Ebenen numerisch festzulegen sind, unabhängig von den isolierten Spezies oder nach Anzahl der beanstandbaren Organismen – oder nach beidem. Diese Entscheidung resultiert erneut aus der Prozessgestaltung und der Abschätzung der Auswirkungen.

Faktoren, die während der Abschätzung der Auswirkungen zur Bestimmung beanstandbarer Spezies zu berücksichtigen sind, sollten umfassen:

- a) Potenzial des Verderbens des Produkts vor Ablauf des Haltbarkeitsdatums;
- b) Potenzial für gesundheitliche Probleme für Produktnutzer;
- c) mikrobiologische Spezies, (z. B. Überlebensfähigkeit oder mögliche Toxine);

- d) Anzahl der Organismen zum Zeitpunkt der Prüfung;
- e) Produktform (z. B. enthält das Produkt Konservierungsstoffe oder potenzielle Wachstumssubstrate);
- f) beabsichtigte Produktverwendung (z. B. Lebensmittel, Pharmazie, Kosmetik);
- g) Produktzielpopulation (z. B. Patient, Kind, immungeschwächter Empfänger);
- h) Produkt/Benutzer-Kontaktbereiche — Administration oder Anwendungsverlauf.

Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass manche Spezies beanstandbar sein kann, wenn sie im Produkt gefunden wird, andere Spezies jedoch als beanstandbar gilt, wenn sie in der Einrichtung auftritt, z. B. Schimmel oder andere Anzeichen schlechter Reinigung oder schlechter Gestaltung.

Kritische Kontrollpunkte, die sich aus dem Risikobewertungsprozess ergeben und Folgendes abdecken, sollten festgelegt werden:

- a) Quellen;
- b) Rohstoffe;
- c) Ausrüstung/Prozess;
- d) Umgebungseinrichtung;
- e) Menschen.

4.4 Verifizierung

Das gewählte umweltbezogene Überwachungssystem muss als Teil des Qualifikations- und Verifizierungsprozesses für auf Sauberkeit kontrollierte Umgebungen in Übereinstimmung mit dieser Norm verwendet werden.

ANMERKUNG Informationen zur Verifizierung einiger mikrobiologischer Erkennungsmethoden werden später in dieser Norm genannt.

4.5 Errichtung des betrieblichen Systems

4.5.1 Allgemeine Anforderungen

Es liegt in der Verantwortung des Benutzers, ein betriebliches System für die mikrobiologische Kontaminationskontrolle zu entwickeln, zu initiieren, zu implementieren und zu dokumentieren, das die Erkennung ungünstiger Bedingungen zeitnah ermöglicht. Es ist unabdingbar, dass ein solches Programm auf den Anwendungsbereich, die spezifische Einrichtung und die spezifizierten Bedingungen zugeschnitten wird und dass dieses System ein integraler Bestandteil eines Qualitätsmanagementsystems ist. Das Qualitätsmanagementsystem muss ein angemessenes Schulungsprogramm umfassen.

Bei der Gestaltung des Überwachungsprogramms ist es von wesentlicher Bedeutung, dass es so konzipiert und implementiert wird, dass die Möglichkeit, dass die Probenahmeaktivitäten selbst zur Biokontamination des Produkts oder der kritischen Bereiche oder von beidem beitragen, minimiert wird.

Das umweltbezogene Überwachungsprogramm kann traditionelle Methoden verwenden, basierend auf Kulturanalyse von Proben, beschränkt durch die Fähigkeit der Verunreinigung, in den Bedingungen der Probenahme und des Transports zu wachsen oder aber neu entstehende Methoden, mit der Möglichkeit, Probenahme und Analyse zur gleichen Zeit auszuführen und die es erlauben, eine Analyse nach Erkennung und nicht nach Kultur durchzuführen.

4.5.2 Verarbeitung der Proben

Die Prozesse der Sammlung, des Transports und der Verarbeitung (Analyse) von Proben müssen so entwickelt sein, dass die Lebensfähigkeit, die Kultivierbarkeit und die Anzahl der gesammelten Mikroorganismen nicht beeinträchtigt werden. Die zu berücksichtigenden Faktoren umfassen:

- a) Probenahme;
- b) Transport/Lagerbedingungen und Dauer;
- c) Analysemethoden, Neutralisationsmittel, osmotische Substanzen, Inkubationsbedingungen etc.

Proben müssen so gesammelt und in Behälter gegeben werden, dass keine Biokontamination hinzugefügt oder die effektive Kultivierung der beanstandbaren Spezies behindert wird.

4.5.3 Kultivierungsmethoden

4.5.3.1 Allgemeines

Kulturmedien und Inkubationsbedingungen (z. B. Temperatur, Dauer, Sauerstoff-Partialdruck, relative Luftfeuchte) müssen abhängig von den Arten an Mikroorganismen von Interesse ausgewählt werden. Diese Auswahl hängt ab von der Probenahmeumgebung sowie dem Verfahren und der verwendeten Ausrüstung. Dies ist beschränkt durch die Fähigkeit zum Wachstum der Verunreinigung.

4.5.3.2 Kulturmedien

Die Kulturmedien müssen, wenn nichts Anderweitiges angegeben ist, nicht selektiv sein. Geeignete Additive sind aufzunehmen, um die Auswirkungen von Rückständen antimikrobieller Chemikalien, die an der Probenahmestelle erwartet werden, zu bewältigen oder zu minimieren.

ANMERKUNG 1 Der Prozentanteil an Mikroorganismen, der auf den Kulturmedien wachsen wird, ist nicht sehr hoch und hängt von der Art des Kulturmediums, der Probenahme und den Transportbedingungen ab.

Wenn Kulturmedien in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen verwendet werden, muss die Außenoberfläche deren Behälter entsprechend ihrer Verwendung sauber gehalten werden.

ANMERKUNG 2 Die Verwendung einer zweifachen oder dreifachen Verpackung kann notwendig werden, um eine Verunreinigung der Probe zu verhindern.

Geeignete Qualitätskontrollverfahren für die Kulturmedien sind zu gewährleisten [13], [14].

4.5.3.3 Transport der Proben

Die beste Lösung ist, Inkubation und Analyse am selben Ort durchzuführen. Wenn das nicht möglich ist, sollte der Transport so schnell wie möglich erfolgen, um die Proben in gutem Zustand zu erhalten. Diese Bedingungen (Dauer, Temperatur, Vibration etc.) sollten geprüft werden.

4.5.3.4 Inkubation

Bei der Auswahl einer geeigneten Inkubationstemperatur und -zeit für die geimpften Kulturmedien sind Bedingungen, die das Wachstum der Typen an Mikroorganismen von Interesse begünstigen, wann immer dies möglich ist, zu berücksichtigen.

Es müssen gesamte Inkubationszeiten ausgewählt werden, um allen Mikroorganismen die kultivierbar sind, die optimale Wachstumsmöglichkeit zu geben, insbesondere dann, wenn erwartet wird, dass die Anzahl lebensfähiger Mikroorganismen gering ist (Anmerkung: Bakterien und Pilze können unterschiedliche Inkubationsbedingungen und -zeiträume erforderlich machen). Wenn anaerobe, thermophile,

mikroaerophile oder Bakterien und Pilze mit Mangelercheinungen oder solche, die anspruchsvoll sind, betroffen sind, werden wahrscheinlich spezifische atmosphärische Bedingungen und Inkubationszeiten erforderlich. Platten sollten in entsprechenden Abständen über die Inkubationszeit hinaus beobachtet werden.

4.5.3.5 Zählung

Gemeinhin ist anerkannt, dass, wie bei anderen mikrobiologischen Zählungen, die Schätzung der mikrobiologischen Verunreinigung durch Instrumente und Verfahren beeinflusst werden kann, die für diese Zählungen verwendet werden. Daher darf die Zählung der lebensfähigen Partikel aus den Proben nur über entsprechend validierte Methoden durchgeführt werden (selbst eine visuelle Untersuchung durch den Analysten sollte validiert werden).

ANMERKUNG 1 Informationen zur Zählung der lebensfähigen Partikel sind anderen Quellen zu entnehmen [15], [16].

ANMERKUNG 2 Diese Norm impliziert keinen direkten, konstanten oder kausalen Zusammenhang zwischen Konzentrationen lebensfähiger und nicht lebensfähiger Partikel und akzeptiert einen solchen auch nicht. Kontrollebenen für diese Parameter können separat nach Bedarf festgelegt werden.

4.5.3.6 Errichtung von Alarm-, Aktions- und Zielgrenzen für die umweltbezogene Überwachung

Der Benutzer eines auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs zum Zwecke mikrobiologischer Kontrolle muss Alarm- und Aktionsgrenzen setzen. Diese Grenzen müssen dem Anwendungsbereich, der Überwachung der Risikobereiche und den möglichen Zielen unter Verwendung aktueller Technologie entsprechen.

Zielgrenzen:

- Eine Zielgrenze ist ein separater zusätzlicher Wert, der anhand von historisierten Daten berechnet wird und unterhalb der Alarmgrenze liegt.
- Aktions- und Alarmgrenzen sind für jeden auf Sauberkeit kontrollierten Bereich nicht vorher festgelegt. Diese Werte werden anhand historisierter Daten berechnet, jedoch nur wenn Datenpunkte zur Verfügung stehen.

5 Demonstration der Kontrolle

5.1 Errichtung eines umweltbezogenen Überwachungsprogramms durch Abschätzung der Auswirkungen

Die umweltbezogene Überwachung stellt keine Biokontaminationskontrolle dar. Biokontaminationskontrolle wird durch sorgfältige Gestaltung, Entwicklung und Verifizierung von Einrichtungen und Prozessen errichtet. Siehe Abschnitt 4.

Das umweltbezogene Überwachungsprogramm für einen Reinraum, einen Reinbereich oder einen auf Sauberkeit kontrollierten Bereich sollte dem Einfluss von Verunreinigung der Umwelt auf die Sicherheit und die Effizienz des Produkts entsprechen. Die Abschätzungen der Auswirkungen für einige Produkte und Prozesse kann darauf hindeuten, dass ein betriebliches umweltbezogenes Überwachungsprogramm wenig Wert hat. Abschätzung von Auswirkungen für andere Produkte und Prozesse kann darauf hindeuten, dass ein gewisser Grad an umweltbezogener Überwachung erforderlich ist, um Stabilität und Biokontaminationskontrolle der Umgebung zu sichern.

Abschätzungen von Auswirkungen sollten die Untersuchung folgender Elemente umfassen.

- a) Zielkunde/Patientenpopulation (Alter, Gesundheit etc.). Diese Populationen sind für Lebensmittel, Getränke, Pharmazie, Kosmetik, Kliniken etc. unterschiedlich.

- b) Qualitätsattribute des Produkts (mikrobiologische Spezifikationen des Fertigprodukts).
- c) Der Grad an Kontrolle, der durch die Einrichtung und die technische Bearbeitung erreicht wird.
- d) Der Grad an Kontrolle, der durch Reinigung und Desinfektion von Einrichtungen und Ausrüstung erreicht wird (validierte Prozesse).
- e) Der Grad an menschlichem Eingriff/Schulung.
- f) Rohstoff und Wasserqualität.
- g) Alle anderen Risikofaktoren speziell für das Werk, die Ausrüstung, den Prozess oder das Produkt.

Umweltbezogene Bewachungspläne sollten so errichtet werden, dass sie ausreichend Informationen bieten, wie diese von der Abschätzung der Auswirkungen verlangt werden, um die Biokontaminationskontrolle eines Reinraums, Reinbereichs oder eines auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs zu demonstrieren.

Der umweltbezogene Überwachungsplan sollte bei Bedarf eine Begründung für Entscheidungen in Zusammenhang mit folgenden Punkten enthalten;

- a) Orte der Überwachung einschließlich Definitionen/Begründungen für alle Orte, die als „kritisch“ für den Herstellungsprozess identifiziert wurden;
- b) die Überwachungsfrequenzen;
- c) Überwachungsmethoden für Luft und Oberflächen (die Methoden sollten konsistent sein, um vergleichbare Daten zu gewährleisten);
- d) aktuelle Methoden für die Berichterstattung von CFU (koloniebildende Einheiten) pro Einheit an Luft oder Einheit an Oberflächenbereich, die als Probe entnommen wurde. Die Verwendung alternativer Methoden sollte validiert werden, um die relative Leistung und jegliche potenzielle Auswirkungen auf Tendenzdaten festzulegen;
- e) Grad der Überwachung (numerische Bezeichnungen und/oder Inzidenzrate);
- f) Begründung/Erläuterung für jegliche identifizierte Spezies von Interesse;
- g) Beschreibung der Datenanalyse und Berichterstattung einschließlich Tendenz;
- h) Definition negative Entwicklung;
- i) Identifizierung der beanstandbaren Spezies hinsichtlich Patientensicherheit und/oder Produkteffizienz. Es liegt keine bindende Liste dieser Mikroorganismen vor, eher sollte jede Einrichtung den Prozess der Abschätzung der Auswirkungen verwenden, um alle beanstandbaren Spezies basierend auf Patienten-/Verbraucherpopulation, Patientenqualitätsattribute etc. zu identifizieren;
- j) Anforderungen und Methoden für die Identifizierung der Mikroorganismen, gegebenenfalls über Abschätzung der Auswirkungen.

5.2 Tendenz

besonders bei nicht steriler Herstellung, bei der die Wiederherstellung von Mikroorganismen erwartet wird, kann die Tendenz von Daten und insbesondere eine negative Tendenz wichtiger sein als ein einzelnes Ergebnis. Daher ist die Definition der „nachteiligen Tendenz“ für die Datenanalyse von wesentlicher Bedeutung.

Obwohl die statistische Analyse von Daten (Liniendiagramme, Pareto-Diagramme) wichtig ist, gibt es keinen einzelnen Algorithmus, der alle negativen Tendenzen identifiziert. Daher ist es ebenfalls von Bedeutung, dass ein geschulter Mikrobiologe die Daten prüft. Beispiele:

Eine unerwartete quantitative oder qualitative Veränderung in den Arten an wiederhergestellten Mikroorganismen aufgrund von Veränderungen in den Saisons, den Desinfektionsprogrammen, der Bedienerpopulation/-schulung, den Rohstoffen, den Kontrollen der Einrichtung etc.

Die Identifizierung von „Hot Spots“ der Wiederherstellung, die eine Untersuchung der Reinigungsmethoden, Reinigungsmittel etc. erforderlich machen können.

Daten und daraus resultierende Tendenzen sollten in Abständen analysiert werden, die häufig genug sind, um mögliche negative Tendenzen, die möglicherweise einer präventiven Handlung bedürfen, zu identifizieren.

5.3 Aktions- und Alarmgrenzen

5.3.1 Errichtung von Aktions- und Alarmgrenzen

Aktions- und Alarmgrenzen sollten für jedes Produkt/jeden Herstellungsprozess entsprechend der Abschätzung der Auswirkungen errichtet werden. In einigen Fällen können die Aktions- und Alarmgrenzen gleich sein, z. B. wenn die umweltbezogene Überwachung nach fehlenden Spezies/Gruppen/Familien an Mikroorganismen sucht.

Alarmgrenzen sollten regelmäßig überprüft werden, um sicherzustellen, dass die Begründung für die Festlegung dieser Grenzen weiterhin korrekt ist.

5.3.2 Ergebnis außerhalb der Aktion/des Alarms

Einzelne Abweichungen können nennenswert sein, da sie möglicherweise Teil einer Tendenz sind, z. B. kann eine wiederholte individuelle Abweichung, die immer freitags auftritt, Anzeichen eines wiederholenden Problems mit der umweltbezogenen Kontrolle sein.

Der Grad an Untersuchungen negativer Tendenzen sollte den Ergebnissen der Abschätzung der Auswirkungen entsprechen. Beispielsweise wäre die Isolation beanstandbarer Spezies, die aus einer „sauberen“ Produktkontaktoberfläche wiederhergestellt wurden wichtiger, als wenn sie aus einer Oberfläche in einem gewissen Abstand zum Produkt stammen würde.

Sollten die Ergebnisse der Untersuchung anzeigen, dass eine Ursachenanalyse erforderlich ist, kann eine Korrekturmaßnahme Präventive Maßnahme (CAPA) eingesetzt werden. Die CAPA sollte hinsichtlich der Auswirkung der Biokontamination auf die Sicherheit und Effizienz des Produkts definiert werden. Die Effizienz jeglicher korrektiver/präventiver Maßnahmen sollte verifiziert werden.

5.4 Probenahme (als Teil eines umweltbezogenen Überwachungsplans)

5.4.1 Allgemeines

Die geeignete Methode zur Probenahme und die zugehörigen Verfahren sind ein wichtiger Bestandteil eines umweltbezogenen Überwachungsplans und müssen gemäß der Biokontaminationsgefahren, die in der Abschätzung der Auswirkungen identifiziert wurden, ausgewählt und durchgeführt werden. Die Probenahme ist unter Verwendung eines Geräts und der Methode, die in Übereinstimmung mit einem schriftlichen Verfahren ausgewählt wurde, und gemäß der vom Gerätehersteller zur Verfügung gestellten Anweisungen durchzuführen.

ANMERKUNG Es ist unerlässlich zu bedenken, dass alle Kultivierungsmethoden, die auf den eigenen Mikroorganismus beschränkt sind, der in der Lage ist unter effizienten Bedingungen zu wachsen oder auf die

Erkennungsmethode, die schnelle Ergebnisse für alle lebensfähigen Mikroorganismen und nicht nur für kultivierbare Mikroorganismen zulässt, verwendet werden können.

5.4.2 Probenahmeplan

Ein Probenahmeplan ist über das ausgewählte betriebliche System zu entwickeln und zu dokumentieren. Ein ordnungsgemäß definiertes Probenahmeprogramm ist für die Bereitstellung sinnvoller Daten zur mikrobiologischen Verunreinigung von wesentlicher Bedeutung.

Die Probenahme ist auszuführen, wenn sich der Bereich in betrieblichem Zustand befindet und während der Zeiten der höchsten Belastung im System, z. B. vor dem Ende einer Produktionsschicht oder wenn die meiste Aktivität stattfindet. Die Probenahme im Ruhezustand kann ebenfalls nützliche Informationen zur Gestaltung und Leistung der Einrichtung bieten.

Der Probenahmeplan muss Folgendes enthalten:

- a) Erster Probenahmeplan, der einen Bezugspunkt oder eine Grundlinie innerhalb des Rahmens des gewählten betrieblichen Systems bietet;
- b) laufender Routine-Probenahmeplan, der aus der Implementierung des gewählten betrieblichen Systems resultiert.

5.4.3 Gestaltung des Probenahmeplans

Der Probenahmeplan muss so entwickelt werden, dass er den Reinheitsgrad des Reinraums, des Reinbereichs oder des auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs und den Grad an erforderlicher Biokontaminationskontrolle für die auszuführenden Tätigkeiten berücksichtigt, um Personen, die Umwelt, den Prozess um das Produkt zu schützen. Nachstehend sind Beispiele der zu berücksichtigenden Elemente angegeben:

- a) Wahl des/der Orts/Orte der Probenahme unter Berücksichtigung des Zugangs zu dieser Stelle und der Funktion des Risikobereichs;
- b) Anzahl der Proben (begrenzte oder kleine Probenvolumen bieten möglicherweise keine repräsentativen Ergebnisse der kontrollierten Zone obwohl in manchen Fällen eine hohe Anzahl an kleinen Proben die Größe der Probenvolumen kompensieren kann);
- c) Häufigkeit der Probenahme an jeder Stelle;
- d) Art der Probenahme, einschließlich der Angabe, ob die Prüfungen qualitativ oder quantitativ sind;
- e) das zu entnehmende Volumen oder der Oberflächenbereich, der abgedeckt werden sollte, um eine Probe darzustellen;
- f) Verdünnungsmittel, Spülungen, Neutralisatoren etc.;
- g) Faktoren einer besonderen Situation, die die Effizienz der Kultivierung beeinträchtigen könnten.

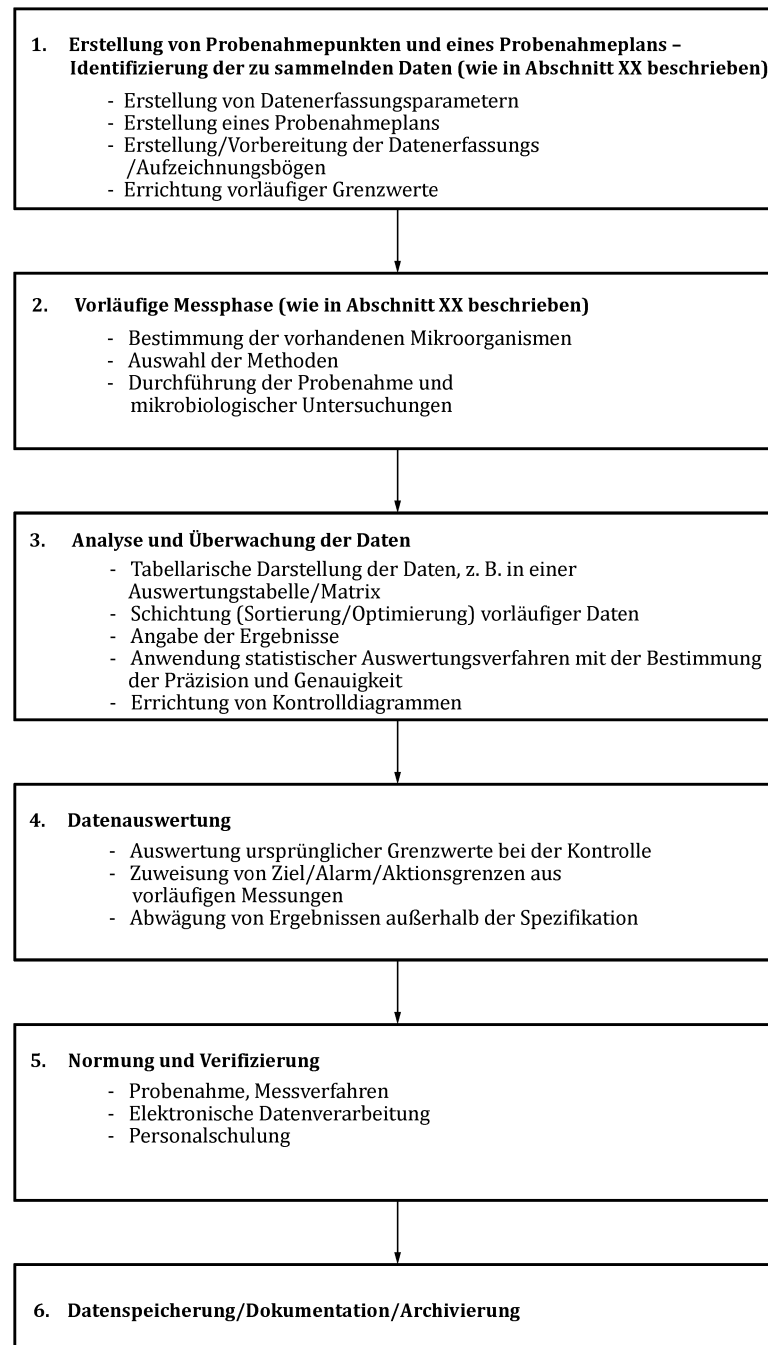


Bild 1 — Elemente eines umweltbezogenen Überwachungs-Probenahmeplans

5.4.4 Probenhäufigkeit

Die Häufigkeit der Probenahme ist unter Verwendung des ausgewählten betrieblichen Systems zu entwickeln und muss bestätigt oder gegebenenfalls in folgenden Fällen modifiziert werden:

- a) wenn Alarm- oder Aktionsgrenzen mehrere Male in Folge überschritten werden;
- b) nach längerer Unterbrechung der Aktivitäten;
- c) bei Feststellung von Spezies von Interesse in Risikobereichen;
- d) nachdem wesentliche Wartungsarbeiten am Lüftungssystem vorgenommen wurden;

- e) nach Änderungen im Prozess, die den kontrollierten Bereich betreffen;
- f) nach Aufzeichnung ungewöhnlicher Ergebnisse;
- g) nach Änderungen an den Reinigungs- und Desinfektionsverfahren;
- h) nach Zwischenfällen, die zu einer mikrobiologischen Verunreinigung beitragen könnten.

5.4.5 Probenahmestellen

5.4.5.1 Allgemeines

Probenahmestellen sind über die Risikobewertung und das ausgewählte betriebliche System einschließlich des schriftlichen Probenahmeplans zu ermitteln. An jeder Stelle kann mehr als eine Probe entnommen werden und an verschiedenen Stellen kann eine unterschiedliche Anzahl an Proben entnommen werden.

5.4.5.2 Identifizierung der Proben

Die Kennzeichnung einer jeden Probe hat folgende Informationen oder eine Kodierung zu enthalten, die die Nachverfolgbarkeit der Informationen ermöglicht:

- a) Ort der Entnahme;
- b) Datum und Uhrzeit der Entnahme;
- c) Person, die die Probe entnommen hat;
- d) aktuelle Aktivität im Bereich zum Zeitpunkt der Probenahme, z. B. Personal anwesend, Personal abwesend, in Produktion, im Aufbau etc.;
- e) Typ des Kulturmediums, wenn notwendig;
- f) jegliche Abweichungen vom Probenahmeplan.

5.5 Verifizierung des betrieblichen Systems

5.5.1 Allgemeines

Die Ergebnisse der mikrobiologischen Probenahme müssen regelmäßig untersucht werden, um zu bestätigen, dass das gewählte System gemäß den errichteten Verfahren funktioniert und die spezifizierten Anforderungen erfüllt sind [siehe 4.2 f)]. Wenn die Verifizierung Abweichungen von den festgelegten Grenzen oder eine Veränderung in der Biokontaminationskontrolle des Reinraums, des Reinbereichs oder des auf Sauberkeit kontrollierten Bereichs aufdeckt, sind Korrekturmaßnahmen zu ergreifen. Gegebenenfalls muss das betriebliche System verändert werden.

ANMERKUNG Diese Untersuchung kann die Verwendung von Überwachungs- und Prüfungsmethoden, Verfahren und Prüfungen erforderlich machen, darunter Stichprobenentnahme und Analyse. Sie kann außerdem die systematische Verifizierung aller Arbeitsschritte und Ausrüstungen verlangen, um die ordnungsgemäße Funktion des betrieblichen Systems zu gewährleisten.

5.5.2 Korrekturmaßnahme

Um die Kontrolle über die Leistung des mikrobiologischen Prüflabors zu behalten, ist es von wesentlicher Bedeutung, die Ursache sämtlicher Fehler, die möglicherweise auftreten, zu ermitteln und zu eliminieren. Die unmittelbare Untersuchung aller Ergebnisse, die von der Spezifikation abweichen, sollte die Berücksichtigung möglicher Prüffehler umfassen.

Die Untersuchung sollte Folgendes beinhalten:

- a) eine Standardmethode für das Hervorheben anormaler Ergebnisse;
- b) Beseitigung grober oder systematischer Fehler;
- c) Bewertung der Änderung;
- d) Feststellung der Erholungseffizienz der überarbeiteten Methode;
- e) Verifizierung der Ausrüstung;
- f) Begründung und Dokumentation;
- g) klare Regeln zur Entscheidung darüber, wie die finalen Ergebnisse abgeleitet werden, wenn eine Analyse wiederholt wurde.

5.5.3 Aufzeichnungen

Alle regelmäßigen und periodischen Prüfungen der Methoden, Instrumente und interne Prüfungen sowie Aufzeichnungen ursprünglicher Beobachtungen, Berechnungen, abgeleiteter Daten und Abschlussberichte sollten ordnungsgemäß archiviert und aufbewahrt werden. Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass die Aufzeichnungen die Identität der Mitarbeiter umfassen, die an der Probenahme, der Vorbereitung, der Prüfung, der Auswertung und der Berichterstattung beteiligt sind. Es sollte möglich sein, eine lückenlose Dokumentation durchzuführen, um alle Einzelheiten dazu anzugeben, wie und wann Ergebnisse verändert wurden. Aufzeichnungen von Unterschriften, Initialen oder Zeichen sind zu pflegen und entsprechend zu aktualisieren.

Angemessener Schutz der Datenaufzeichnungen, einschließlich aller elektronischen Aufzeichnungen auf einem Computer ist zu gewährleisten.

5.5.4 Verfolgung der Proben

Das Analyselabor der Proben sollte geeignete und zuverlässige Verfahren vorweisen, die die klare Identifizierung und Handhabung von Proben von deren Erhalt und über den Verlauf des gesamten analytischen Prozesses bis zu den endgültigen Ergebnissen sowie deren korrekte Identifizierung mit der ursprünglichen Probe ermöglichen.

5.5.5 Erfassung der Ergebnisse

Die allgemeinen Richtlinien für einen Probenahmeplan, die in dieser Norm erläutert sind, sollten eingehalten werden. Zusätzlich dazu sollten zur Vermeidung der Erfassung fehlerhafter Ergebnisse folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- a) besondere Anwendung;
- b) Identifizierung anwendungsspezifischer Parameter;
- c) Datenerfassungsstellen im Prozess/System;
- d) Grenzen der Erfassung und Empfindlichkeit des Prüfsystems;
- e) Betrieb und Erfassung betrieblicher Daten.

5.5.6 Aufzeichnung von Daten

Um sicherzustellen, dass alle Informationen zur Bearbeitung verfügbar sind, sollten klare Verfahren für die Datenaufzeichnung und die Handhabung entwickelt und umgesetzt werden und dabei folgende Aspekte abdecken:

- a) Rohdaten;
- b) Auflistung der Informationsarten, die aufgezeichnet werden;
- c) Identifizierung und Ort der Labordokumente oder elektronischer Aufzeichnungen;
- d) Verwendung von Arbeitsbüchern, Arbeitsblättern oder Computern oder anderer geeigneter Mittel zur Aufzeichnung der verschiedenen Arten an Beobachtungen, Berechnungen und anderer relevanter Informationen;
- e) Verfahren, die für die Aufzeichnung, Prüfung, Korrektur, Unterzeichnung und Gegenzeichnung von Beobachtungen, Berechnungen und Berichten einzuhalten sind;
- f) Empfehlungen für die konsistente Auslegung;
- g) spezifische, rechtliche oder behördliche Anforderungen.

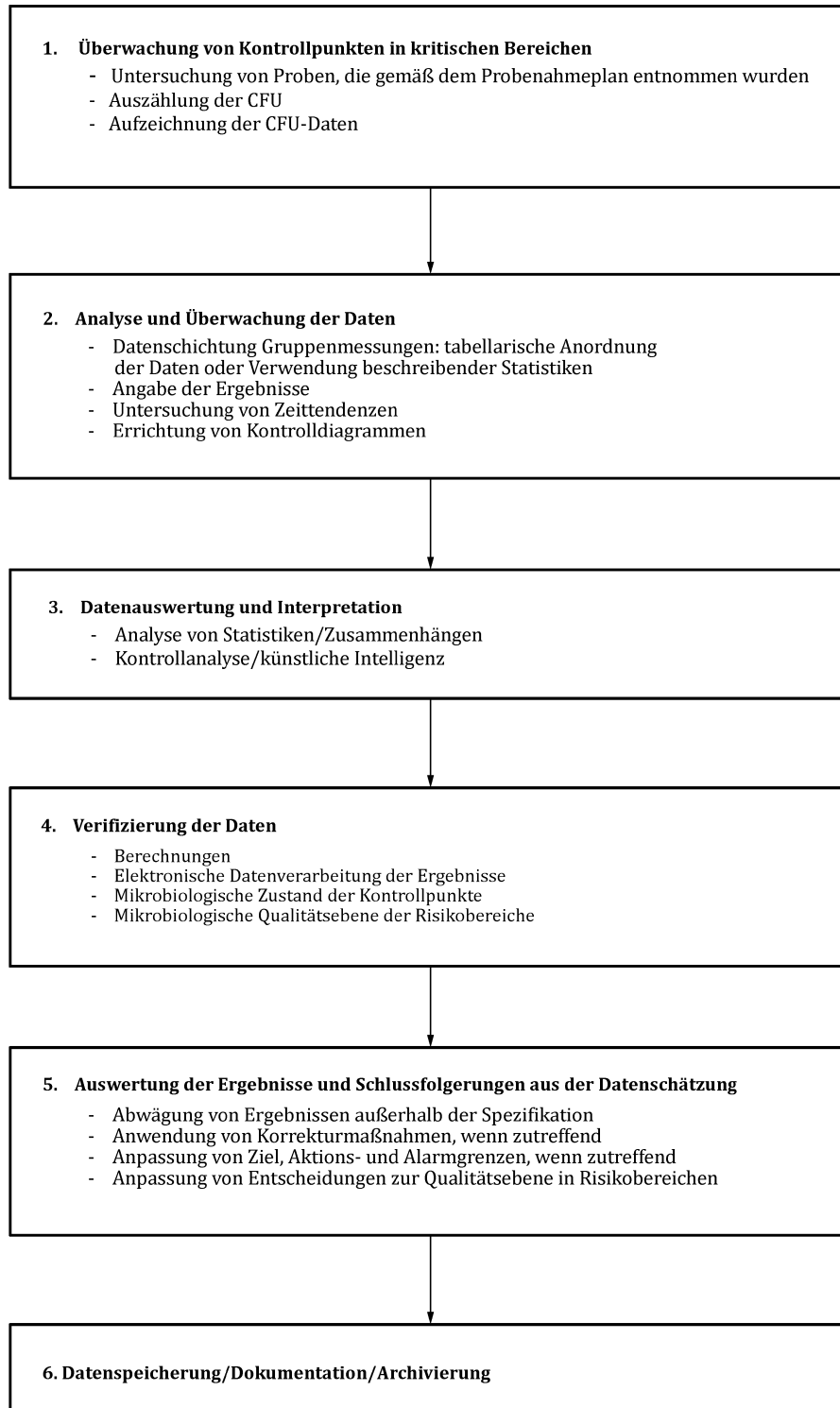


Bild 2 — Abschätzung und Beurteilung der mikrobiologischen Daten aus der umweltbezogenen Überwachungs- Probenahme

5.5.7 Datenauswertung

5.5.7.1 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Bevor statistische Berechnungen an Ergebnissen durchgeführt werden können, insbesondere dann, wenn viele Beobachtungen aufgezeichnet wurden, ist es notwendig die Daten so zu komprimieren und zu

gruppieren, dass die wesentlichen Eigenschaften klar hervorgehen. Dies kann qualitativ durch Gruppierung der Messungen in Häufigkeitstabellen und Diagrammen oder durch Verwendung beschreibender Statistiken erfolgen. Daten, auf die statistische Methoden angewendet werden können, können einzelne Messungen oder Zählungen der Anzahl an Elementen mit spezifischen Attributen sein. Für jede Auswertung:

- a) ist ein Dokument erforderlich, dass die angewendete Herangehensweise beschreibt, um eine Methode und die statistischen Techniken zu entwickeln, die für die Validierung der Methode verwendet werden;
- b) sollte üblicherweise die Methode in einem wissenschaftlichen Peer-Review-Magazin oder einem Buch veröffentlicht worden sein;
- c) sollte die Art und Weise, in der die verbesserten Messmethoden eingeführt werden, beschrieben werden.

5.5.7.2 Anwendung von Statistiken auf Ergebnisse

Der Kern einer jeden statistischen Technik ist die Hochrechnung aus der Probe auf die mikrobiologische Population des Risikobereichs, dem die Probe entnommen wurde. Solche Hochrechnungen bergen Risiken, da die Probe möglicherweise die Verunreinigungspopulation nicht exakt wiedergibt. Wenn Überwachung und Auswertung ordnungsgemäß durchgeführt werden, kann das Risiko quantifiziert und auf ein akzeptables Level reduziert werden, indem Wahrscheinlichkeitsprobenahme verwendet und Statistiken angewendet werden [4], [5].

Es ist zu empfehlen, dass Interpretation und Auswertung der Ergebnisse auf mehr als einer statistischen Methode beruhen. Aufgrund der Komplexität statistischer Auswertungen und der verfügbaren Literatur, werden die Auswahl und die Verwendung statistischer Methoden für die Überwachung und Verifizierung in dieser Norm nicht beschrieben.

5.5.7.3 Trendanalyse und Kontrolldiagramm-Präsentationen

Daten, die aus einer einzelnen Probe stammen, sind oft nicht signifikant; des Weiteren können mikrobiologische Überwachungstechniken einen hohen Grad an Veränderbarkeit aufweisen. Daher können grafische Präsentation der Ergebnisse, die über einen bestimmten Zeitraum erfasst wurden, hilfreich bei der Unterscheidung zwischen Abweichungen in der Probenahme und Trends sein oder bei der Angabe, dass eine wesentliche Änderung aufgetreten ist, obwohl die Ergebnisse innerhalb der festgelegten Grenzwerte liegen.

Kontrolldiagrammmethoden können verwendet werden, um ein objektives und statistisch gültiges Mittel [4], [5] für die Bewertung der Qualität von Risikobereichen zu bieten und sind speziell für die Überwachung anwendbar. In der Verifizierungsphase kann die Probenahme zum Zwecke der Annahme von Chargen als weitere Technik der Qualitätskontrolle verwendet werden. Die Anordnung in Diagrammen mittels Shewhart Kontrolldiagrammen [6], Kontrolldiagramme „basierend auf Bereich“ oder „kumulative Summendiagramme“ können ebenfalls angemessen sein [7], um die Abweichung von der gewöhnlichen zufälligen Verteilung zu messen und Ergebnisse außerhalb der Spezifikation hervorzuheben.

5.6 Verifizierung

Um die durchgängige Effizienz der Überwachung der Analysemethoden zu bestimmen, sollte regelmäßig eine Prüfung der Ergebnisse durchgeführt werden. Dadurch kann die mikrobiologische Klassifikation von Risikobereichen durch Überprüfung der zugewiesenen Alarm- und Aktionsgrenzen oder, wenn zutreffend, Zielgrenzen verifiziert werden.

5.7 Ergebnisse außerhalb der Spezifikation

Wann immer ein Prüfergebnis außerhalb der Spezifikation liegt, ist zu entscheiden, ob es sich um ein wahres Ergebnis handelt. Informationen zur Vorgehensweise diesbezüglich sind dem Flussdiagramm Bild 3 zu entnehmen. Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass jedes Ergebnis außerhalb der Spezifikation, das nicht

als Laborfehler bestätigt werden kann, untersucht wird, um die Ursache und entsprechende Korrekturmaßnahmen zu bestimmen.

Während der ersten Formulierung des betrieblichen Plans, sind die Festlegungen der Grenzwerte vorläufig und können sich, während sich die Routineüberwachung entwickelt, ändern. Ein Ergebnis außerhalb dieser vorläufigen Grenzwerte kann als ein wahres Ergebnis gelten, das eine tatsächliche Veränderung im Auftreten von Biokontamination wiedergibt, und somit eine Neubewertung einer vorläufigen Spezifikation hervorrufen. In diesem Fall ist keine formelle Verifizierung erforderlich, die Entscheidung jedoch sollte begründet und dokumentiert werden.

5.8 Verifizierung der Ergebnisse

Es muss definierte Verfahren für die Verifizierung von Ergebnissen vor der Berichterstattung geben; diese sollten Folgendes enthalten:

- a) schriftliches Verfahren für die Abnahme von Ergebnissen durch die entsprechend geschulte Person;
- b) wenn Ergebnisse in ein Computersystem eingetragen werden, ein Verfahren für die Prüfung des Schriftstücks verglichen mit den Daten, die in den Computer eingetragen wurden;
- c) System für die Berichterstattung und Präsentation der Ergebnisse;
- d) klar definiertes Verfahren für die Freigabe von Berichten der Ergebnisse.

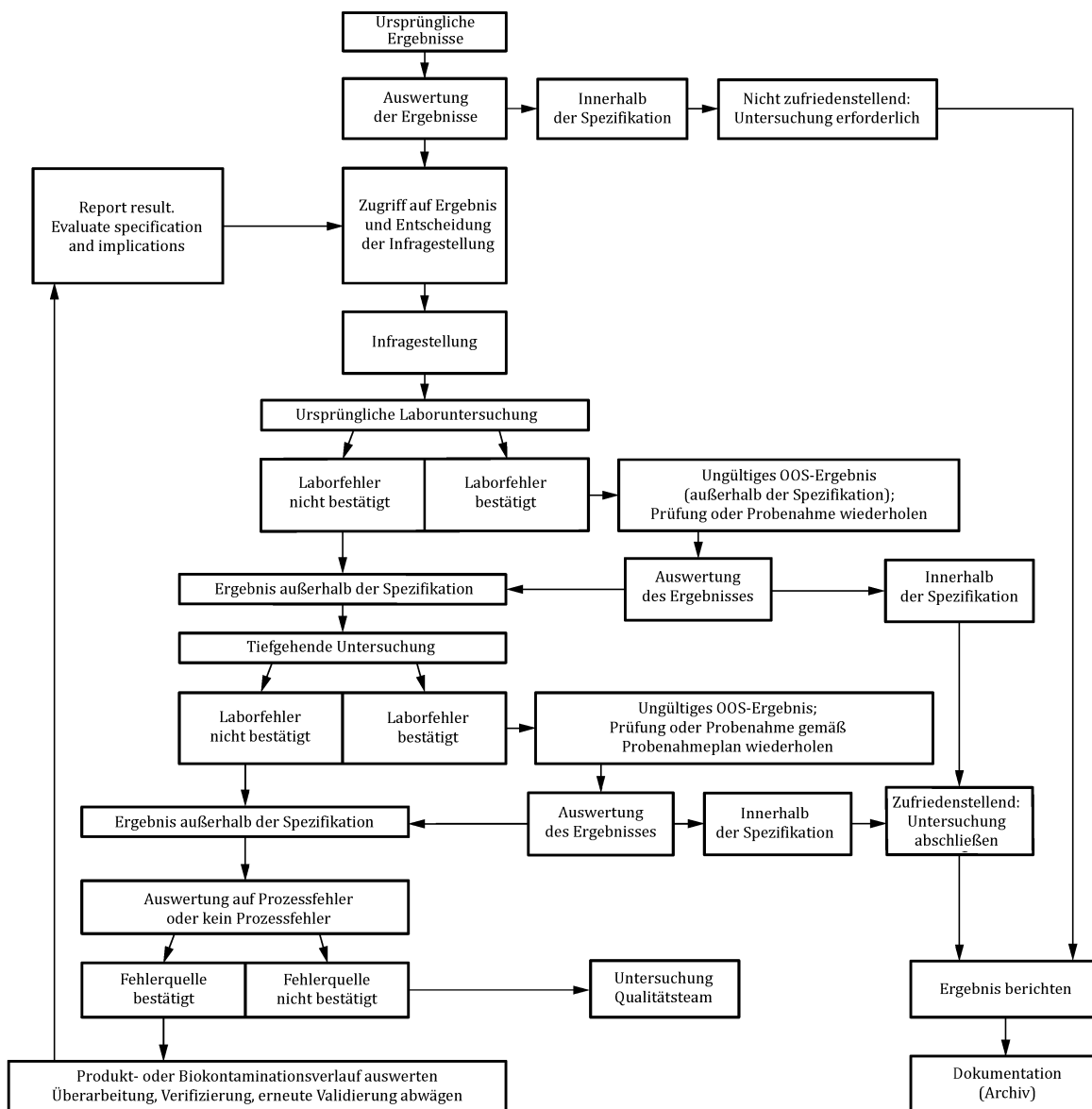


Bild 3 — Untersuchung des Ergebnisses außerhalb der Spezifikation (OOS)

6 Metrologie

6.1 Allgemeines

Metrologie kann in verschiedene Teile, je nach der aufrechterhaltenen Analyseverfahren, unterteilt werden. Die gängigste Methode ist weiterhin die Kulturmethode, selbst wenn es sich hierbei um ein indirektes Messverfahren handelt und dementsprechend Einschränkungen vorliegen. Es gibt neue Methoden, sogenannte „Entwickelnde Metrologie“, die verschiedene Herangehensweisen der Erkennung umfassen, darunter RMM (Schnelle Mikrobiologie-Methode), die sehr interessant sind. RMM bietet Echtzeitüberwachung und Erkennung aller lebensfähigen Partikel und nicht nur der kultivierbaren Partikel. Allerdings sind diese Technologien noch nicht ausreichend entwickelt, um die traditionellen, CFU-basierten indirekten Methoden zu ersetzen. Daher werden diese Methoden in einem informativen Anhang (E) zu dieser Norm beschrieben.

6.2 Probenahmegeräte

6.2.1 Verarbeitung der Proben

Die Prozesse der Sammlung, des Transports und der Verarbeitung dürfen die Lebensfähigkeit, die Kultivierbarkeit und die Anzahl der gesammelten Mikroorganismen nicht beeinträchtigen. Die zu berücksichtigenden Faktoren umfassen:

- a) Transport/Lagerbedingungen und Dauer;
- b) Verwendung von Neutralisationsmitteln;
- c) Verwendung osmotischer Substanzen.

Proben müssen so gesammelt und in Behälter gegeben werden, dass der effektiven Kultivierung der Spezies von Interesse nichts hinzugefügt oder diese behindert wird.

6.2.2 Allgemeines

Es steht eine Vielzahl an Methoden für die Sammlung und Zählung von über die Luft übertragenen lebensfähigen Partikeln zur Verfügung [18]. Die Auswahl einer bestimmten Methode und eines bestimmten Geräts hängt von der beanstandbaren Spezies von Interesse ab. Die Erfassungseffizienz von Probenahmegeräten kann variieren; eine entsprechende Methode oder Methoden und die Ausrüstung sollten sorgfältig ausgewählt werden.

Es gibt eine Vielzahl an aktiven Probenahmegeräten, wie beispielsweise Einschlag-, Filtrations- und Aufprall-Probenahmegeräte (klassisch? oder zyklonisch).

Der Hersteller dieser Geräte sollte Anweisungen zu deren Verwendung sowie Informationen zu deren Verifizierung und Grenzen zur Verfügung stellen. Die Erfassungseffizienz aktiver Probenahmegeräte wird nachstehend besprochen.

6.2.3 Auswahl eines Probenahmegeräts (Einschlag)

Ein Probenahmegerät ist entsprechend des zu überwachenden Bereichs auszuwählen. Die Auswahl für eine bestimmte Anwendung muss folgende Faktoren berücksichtigen:

- a) Art der kultivierbaren Spezies von Interesse;
- b) Empfindlichkeit der kultivierbaren Partikel gegenüber dem Probenahmeverfahren;
- c) erwartete Konzentration der kultivierbaren Partikel;
- d) indigene mikrobiologische Elemente;
- e) Zugänglichkeit der kritischen Bereiche;
- f) Fähigkeit der Erkennung geringer Grade an mikrobiologischen Elementen;
- g) Umgebungsbedingungen im kritischen Bereich, in dem die Probe entnommen wird;
- h) Zeitpunkt und Dauer der Probenahme;
- i) Probenahmeverfahren, Material und Eigenschaften des Probenahmemediums;
- j) Auswirkung des Probenahmegeräts auf den Prozess oder die Umgebung, die zu überwachen sind;

- k) Erfassungsgenauigkeit und Effizienz;
- l) Transportbedingungen der Sammelhalterung Inkubation des kultivierbaren Partikels, Erkennungs- und Auswertungsmethode;
- m) Inkubation des kultivierbaren Partikels, Erkennungs- und Auswertungsmethode;
- n) aus der erforderlichen Informationen, z. B. qualitativer oder quantitativer Aspekt;
- o) Effizienz der Extraktion/Spülflüssigkeiten, wenn zutreffend.

Die Probenahmerate, die Dauer der Probenahme; die Art des Rezeptors (Kulturmedium) und der Typ des Probenahmegeräts können die Spezies der gesammelten und wiederhergestellten mikrobiologischen Elemente stark beeinflussen.

Aufgrund der unzähligen und vielfältigen mikrobiologischen Luft-Probenahmesysteme, die auf dem Markt erhältlich sind, sollten bei der Auswahl für eine bestimmte Anwendung mindestens folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- p) die Spezies und die Bedingungen, die für das Gedeihen jeder Spezies erforderlich sind;
- q) die Auswirkungen des Probenahmeverfahrens auf die Regeneration und die Lebensfähigkeit der Spezies von Interesse;
- r) die erwartete Konzentration an kultivierbaren Partikeln.

Das Volumen der Probenahme ist ein Kompromiss zwischen einer ausreichend hohen Menge, um sehr geringe Ebenen an luftgetragenen mikrobiologischen Partikeln zu erkennen und einer ausreichend geringe Menge, um die physikalische oder chemische Beeinträchtigung des Erfassungsmediums und der Mikroorganismen zu vermeiden.

In Bereichen mit hohem Gehalt an Luft getragenen mikrobiologischen Partikeln sollte das Probenahmenvolumen so ausgewählt werden, dass separate Kolonien erreicht und die Sättigung des Kulturmediums verhindert wird [12]

In Bereichen mit geringem mikrobiologischen Gehalt sollte das Gerät über ausreichenden Durchfluss verfügen, um die Probe in angemessener Zeit ohne wesentliche Austrocknung des Probenahmemediums zu erfassen.

- s) geeignete Kulturmedien, um die Wiederherstellung der Spezies von Interesse zu maximieren;
- t) Zeitpunkt und Dauer der Probenahme;
- u) Umgebungsbedingungen im Bereich, in dem die Probe entnommen wird;
- v) Störgröße der turbulenzarmen Verdrängungsströmung im Probenahmegerät.

Eigenschaften des Probenahmegeräts, wie beispielsweise:

- 1) physische Eigenschaften: Eigenschaften des Probenahmegeräts, wie beispielsweise: Durchfluss, Luftgeschwindigkeit bei Ankunft auf der Mediumoberfläche (wenn berücksichtigt). Ein höherer Durchfluss oder eine höhere Geschwindigkeit können die mikrobiologische Lebensfähigkeit durch Aufschlagschaden beeinträchtigen.
- 2) geeignete Aufschlag-/Luftflussgeschwindigkeit der Luft, die auf das Kulturmedium trifft, hierbei handelt es sich um einen Kompromiss zwischen:

- i) einer ausreichend hohen Geschwindigkeit, um den Einschluss von Partikeln mit einer Zuschnittgröße von 2 µm oder geringer zu ermöglichen;
 - ii) einer ausreichend geringen Geschwindigkeit, um die Kultivierbarkeit zu gewährleisten.
- 3) Sammlung Genauigkeit und Effizienz, z. B. geeignet d_{50} .
 - 4) Härte der Oberfläche des Kulturmediums, wenn notwendig. Nur bei Einschlag ist es von wesentlicher Bedeutung, dass die Verifizierung die Effizienz des Geräts für einen Härtebereich des Kulturmediums berücksichtigt.
 - 5) Einfachheit der Handhabung (Gewicht, Größe) und des Betriebs (einfache Verwendung, Hilfsgeräte, Abhängigkeit von Vakuumpumpen, Wasser, Strom etc.).
 - 6) Einfache Reinigung und Desinfektion oder Sterilisation, um mögliche Zusätze mikrobiologischer Verunreinigung durch das Probenahmegerät selbst zu vermeiden.
 - 7) Die Abluft aus dem Probenahmegerät sollte die Umgebung, aus der die Probe entnommen, wird nicht verunreinigen noch sollte das Probenahmegerät Luft aus dieser Umgebung ansaugen.

6.3 Filtrationsluft-Probenahmegerät

Filtrationsluft-Probenahmegeräte werden für die Luftprobenahme weithin verwendet. Durch angemessene Wahl der Pumpe, des Filtermediums und der Filteranalysengröße, kann beinahe jede gewünschte Probemenge in einem gegebenen Probenahmezeitraum gesammelt werden.

Für Schimmel, siehe CEN/TS 16115-1: Messen von Bioaerosolen — Teil 1: Bestimmung von Schimmelpilzen mittels Probenahme auf Filtern und kulturellem Nachweis

Für die Gestaltung und Verwendung eines Filtrations-Probenahmegeräts sollten folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- 1) Es ist sicherzustellen, dass die Filtrationsbedingungen die Kultivierbarkeit der gesammelten Mikroorganismen nicht beeinträchtigen, z. B. Dehydration vermeiden;
- 2) Elektrische Auswirkungen minimieren, die mit der Effizienz der Sammlung von luftgetragenen Partikeln, die mikrobiologische Elemente enthalten, auf der Filtermembran interferieren und die, die die Sammlungseffizienz steigern, maximieren;

Sicherstellen, dass das Filtrations-Probenahmegerät Partikel der Größe 2 µm oder kleiner mit mindestens einer Genauigkeit von 50 % erfassen kann.

- 3) Sicherstellen, dass das Filtrations-Probenahmegerät Partikel der Größe 2 µm oder kleiner mit mindestens einer Genauigkeit von 50 % erfassen kann.

6.4 Flüssigkeits-Aufschlagabscheider und zyklonische Probenahmegeräte

Aufschlagabscheider und zyklonische Probenahmegeräte gehören zu den Geräten, die die entnommene Luft direkt in eine Flüssigkeit abgeben. Es können verschiedene Arten von Gerätegeometrien verwendet werden und einige der verbreitet verwendeten umfassen den direkten Aufschlag in die Flüssigkeit von einer Düse über der flüssigen Oberfläche oder den Aufschlag in die Flüssigkeit über radialen Luftfluss in einen Zyklonsammler mit benetzten Wandflächen. Besondere Berücksichtigung für diese Sammlungsmethode ist folgenden Punkten zu widmen:

- a) Auswahl der Probenahmebedingungen, die übermäßige Verdampfung der Probenahme Flüssigkeit verhindern;

- b) Auswahl einer Probenahme Flüssigkeit, die den Ausschluss von Partikeln aufgrund kapillarer Effekte minimiert;
- c) Auswahl einer Probenahme Flüssigkeit, die die erfassten Partikel und anschließend deren Kultivierbarkeit nicht beeinträchtigt;
- d) Anwendung derselben Einschränkungen für den Luftfluss und die Aufschlag-Luftgeschwindigkeit.

6.5 Probenahme lebensfähiger Oberfläche

6.5.1 Grundsätze

Eine Zählung von Mikroorganismen auf einer Oberfläche an einem bestimmten Zeitpunkt wird über eine Kontakt-Probenahmeverrichtung, einen Abstrichtupfer oder einen Schwamm erreicht. Eine Kontakt-Probenahmeverrichtung kann ein festes Nährmedium mit bekanntem Bereich auf die Oberfläche aufbringen, das dann nach dem Transport inkubiert wird. Die daraus entstehenden Kolonien geben eine spiegelbildliche „Karte“ der ursprünglichen lebensfähigen Einheiten an. Die Verwendung einer Anwesend-Abwesend-Prüfung für extrem kritische Bereiche ist möglich. Im Allgemeinen gibt es 2 Möglichkeiten für die Verwendung eines Abstrichtupfers/Schwamms.

- 1) Abstrichtupfer/Schwamm nach der Probenahme in Pufferlösung; Filtration der Pufferlösung durch einen Membranfilter, Inkubation des Membranfilters: das Gussplattenverfahren ist in den meisten dieser Fälle (aufgrund des höheren Volumens der Pufferlösung) nicht die geeignete Wahl.
- 2) Abstreifen des Abstrichtupfers/Schwamms direkt in ein festes Nährmedium (bevorzugte Methode, da dies direkt am Ort der Probenahme erfolgen kann und keine weiteren Schritte im Labor erforderlich sind!).
- 3) Transport: Die beste Möglichkeit ist, die Analyse vor Ort und rechtzeitig durchzuführen. Wenn ein Transport notwendig wird, ist es erforderlich, die Auswirkungen dieses Transports auf die Kultivierbarkeit der Proben zu validieren.
- 4) Den Abstrichtupfer in einem geeigneten flüssigen Kulturmedium inkubieren und auf Trübung überwachen. Im Falle von Wachstum ermöglicht die Sub-Kultivierung die Identifizierung. Die Angabe der Ergebnisse erfolgt über positives oder negatives Wachstum (diese Methode entspricht der neuen Anleitung von USP 1116, bei der die Verunreinigungsrate für Aktions- und Alarmgrenzen nicht für CFU festgelegt ist).

6.5.2 Angabe der Ergebnisse

Die Anzahl der lebensfähigen Partikel auf Oberflächen sollten in lebensfähigen koloniebildenden Einheiten (CFU) pro Probereich angegeben werden, z. B. CFU/dm².

CFU/Bereich könnte in CFU/cm² angegeben werden, daher sollte eine weniger strikte Definition (wie CFU pro Bereichseinheit, z. B. CFU/dm², CFU/cm² usw.) angegeben werden.

6.5.3 Oberflächen-Probenahmegeräte

6.5.3.1 Kontakt-Probenahmeverrichtung

Kontaktplatten oder andere Geräte können verwendet werden, die ein Nährmedium, in einem geeigneten flexiblen oder starren Behälter gehalten, bieten, das über den Kontakt mit der Oberfläche die Probe entnimmt.

Das Nährmedium sollte einige Sekunden mit gleichmäßigem und stetigem Druck auf den gesamten Bereich aufgebracht werden, ohne dabei das Gerät in eine Richtung/von der Stelle weg zu bewegen. Die Vorrichtung

wird dann in ihren Behälter zurückgebracht und unter für die Spezies von Interesse geeigneten Bedingungen inkubiert. Da dieser Prozess ein Nährmedium direkt auf die Oberfläche aufbringt, von der eine Probe entnommen werden soll, ist es ratsam, den betroffenen Bereich umgehend mit einer entsprechenden Lösung zu reinigen, um sämtliche Rückstände des Nährmediums zu entfernen.

6.5.3.2 Abstrichtupfer und Schwämme

Die Sammlung von lebensfähigen Einheiten kann auch über die entsprechende Anwendung einer Schwammtechnik erreicht werden. Die Verwendung steriler befeuchteter Abstrichtupfer oder Schwämme ist besonders bequem bei Probennahme von unregelmäßigen, großen, nicht absorbierenden oder versenkten Oberflächen.

Der Bereich der Oberfläche, von dem eine Probe entnommen werden soll, sollte bei der Abstrichtupfer-Methode wenige cm² bis 100 cm² und bis zu 1 m² bei der Schwammmethode groß sein.

Der Abstrichtupfer oder der Schwamm sollte mit einem sterilen Spülmedium befeuchtet werden. Der Abstrichtupfer oder Schwamm sollte in eng aneinander liegenden parallelen Streichbewegungen über den definierten Probenahmebereich bewegt werden, während er langsam gedreht wird. Die Probenahme sollte im selben Bereich wiederholt werden, indem derselbe Abstrichtupfer senkrecht zur ersten Streichbewegung bewegt wird. Der Abstrichtupfer sollte dann in eine festgelegte Menge an Spülflüssigkeit getaucht und geschüttelt werden (siehe prEN ISO 18593, in Vorbereitung). Die Spülflüssigkeit sollte auf lebensfähige Einheiten über das Gussplattenverfahren oder durch Filtration untersucht werden. Die Platte sollte dann bei für die Spezies von Interesse geeigneten Bedingungen inkubiert werden.

6.5.3.3 Neutralisationsmittel

Medien, die im Probenahmegerät enthalten sind und das Spülmedium, das für die Befeuchtung der Abstrichtupfer oder Schwämme verwendet wird, sollte ein Neutralisationsmittel enthalten, dessen Zweck es ist, die Auswirkung auf die Lebensfähigkeit der Spezies von Interesse von jeglichen Desinfektionsmitteln, die möglicherweise auf der Oberfläche, von der die Probe entnommen wurde, Rückstände gebildet haben, zu neutralisieren. Durch Nutzung dieser Chemikalien können falsche negative Ergebnisse verhindert werden. Bei der Auswahl eines Neutralisationsmittels ist es unabdingbar, dass es in der Lage ist, die Rückstände von Desinfektionsmitteln zu neutralisieren, von denen man erwartet, dass sie auf der Oberfläche vorhanden sind und dass es die Kultivierbarkeit der Spezies von Interesse nicht behindert.

6.6 Sedimentationsplatten

6.6.1 Kurzbeschreibung

Sedimentationsplatten können die kultivierbaren Mikroorganismen erkennen, die sich außerhalb der Luft direkt über der Platte absetzen. Sie können außerdem eine qualitative Angabe zu luftgetragener Verunreinigung in dem Bereich machen, indem sie positioniert sind und unterliegen der Interferenz aus aktiven Luftbewegungen in diesem Bereich.

6.6.2 Verwendung von Sedimentationsplatten

Sedimentationsplatten können während der routinemäßigen umweltbezogenen Überwachung eines kontrollierten Bereichs oder in der Prozessüberwachung angesetzt werden, um qualitative Messungen der mikrobiologischen Qualität der Luft stellvertretend für die Verunreinigung auf der Oberfläche der Platte zu bieten. Die Empfindlichkeit hängt von der Größe der Platte, der Ansiedlungsrate der einzelnen Mikroorganismen, der Länge der Expositionszeit und den wachstumsfördernden Eigenschaften der gewählten Platte ab.

Sedimentationsplatten sollten in Bereichen positioniert werden, in denen ein hohes Risiko an Produktverunreinigung besteht und während des Prozesses oder für eine validierte definierte Probenahmezeit exponiert werden.

Ergebnisse aus der Überwachung der Sedimentationsplatte sollten gemeinsam mit Ergebnissen aus anderen Methoden der lebensfähigen Luft-Probennahme zu berücksichtigen werden.

6.7 Kultivierungsmethoden der Analyse

6.7.1 Allgemeines

Kulturmedien und Inkubationsbedingungen (z. B. Temperatur, Dauer, Sauerstoff-Partialdruck, relative Luftfeuchte) müssen abhängig von den Arten an beanstandbaren Spezies von Interesse ausgewählt werden. Diese Auswahl hängt ab von der Probenahmeumgebung sowie dem Verfahren und der verwendeten Ausrüstung.

6.7.2 Kulturmedien

Die Kulturmedien müssen, wenn nichts Anderweitiges angegeben ist, nicht selektiv sein. Geeignete Additive sollten aufgenommen werden, um die Auswirkungen von Rückständen antimikrobieller Aktivität, die an der Probenahmestelle erwartet werden, zu bewältigen oder zu minimieren.

Wenn Kulturmedien in Reinräumen, Reinbereichen oder in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen verwendet werden, muss die Außenoberfläche deren Behälter entsprechend ihrer Verwendung sauber gehalten werden.

ANMERKUNG Die Verwendung einer zweifachen oder dreifachen Verpackung kann notwendig werden, die Sauberkeit aufrechtzuerhalten.

Geeignete Qualitätskontrollverfahren für die Kulturmedien sind zu gewährleisten [13], [14].

6.7.3 Transport

Die Transportbedingungen der Kulturmedien sind gegebenenfalls zu validieren (beispielsweise vom Anbieter der Kulturmedien), um sicherzustellen, dass der Zustand der Kultur nicht durch den Transport verändert wird.

6.7.4 Inkubation

Bei der Auswahl einer geeigneten Inkubationstemperatur und -zeit für die geimpften Kulturmedien sind Bedingungen, die das Wachstum der Typen an Organismen von Interesse begünstigen, wann immer dies möglich ist zu berücksichtigen.

Gesamte Inkubationszeiträume sind auszuwählen, um der Spezies von Interesse optimale Wachstumsmöglichkeiten zu geben, dabei ist zu beachten, dass Bakterien und Pilze unterschiedliche Inkubationsbedingungen und -zeiten erforderlich machen können, insbesondere dann, wenn erwartet wird, dass die Anzahl an lebensfähigen Partikeln gering ist. Wenn anaerobe, thermophile, mikroaerophile oder Bakterien und Pilze mit Mangelercheinungen oder solche, die anspruchsvoll sind, betroffen sind, werden wahrscheinlich spezifische atmosphärische Bedingungen und Inkubationszeiten erforderlich. Platten sollten in entsprechenden Abständen über die Inkubationszeit hinweg beobachtet werden.

6.7.5 Zählung

Gemeinhin ist anerkannt, dass, wie bei anderen mikrobiologischen Zählungen, die Schätzung der mikrobiologischen Verunreinigungsgrade durch Instrumente und Verfahren beeinflusst werden kann, die für diese Zählungen verwendet werden. Daher darf die Zählung der lebensfähigen Partikel aus den Proben nur über entsprechend validierte Methoden durchgeführt werden.

ANMERKUNG Informationen zur Zählung der lebensfähigen Partikel sind anderen Quellen zu entnehmen [15], [16].

ANMERKUNG Diese Norm impliziert keinen direkten, konstanten oder kausalen Zusammenhang zwischen Konzentrationen lebensfähiger und nicht lebensfähiger Partikel und akzeptiert einen solchen auch nicht. Kontrollebenen für diese Parameter können separat nach Bedarf festgelegt werden.

6.7.6 Charakterisierung

Es ist unwahrscheinlich, dass mikrobiologische Überwachungsmethoden in der Lage sein werden, alle beanstandbaren Spezies zu identifizieren und zu quantifizieren, die in Reinnräumen, Reinnbereichen oder auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen gefunden werden, z. B. kultivieren thermophile Arten möglicherweise nicht bei den Bedingungen, die für die Erkennung anderer Spezies verwendet werden. Die Methode der Auswertung der Ergebnisse muss die Wahl einer geeigneten Ebene der Charakterisierung umfassen.

ANMERKUNG Die Ebene der Charakterisierung hängt üblicherweise von der Kritikalität des beteiligten Bereichs und davon ab, ob die Untersuchung weitere Identifizierung garantiert. Breite Kategorien basierend auf Zellmorphologie, Färbeeigenschaften und anderen Merkmalen können ausreichen. Informationen, die durch Charakterisierung erfasst werden, können bei der Beurteilung der Effektivität von Reinigungs- und Desinfektionsverfahren sowie bei Untersuchungen zur Bestimmung der Quelle der Verunreinigung dienlich sein. Die Charakterisierung kann außerdem bei der Bestimmung geeigneter Korrekturmaßnahmen hilfreich sein. Die Identifizierung von Isolaten ist in kritischeren Bereichen eher üblich, obwohl sich der Benutzer auch für die Identifizierung von Isolaten in nicht kritischen Bereichen entscheiden kann.

6.8 Angabe, Interpretation und Berichterstattung von Ergebnissen

Quantitative Ergebnisse werden als koloniebildende Einheiten (CFU), abhängig vom verwendeten Verfahren, unter Verwendung geeigneter SI-Einheiten angegeben [17].

Detailliertere Informationen und Anleitung sind den Anhängen zu entnehmen.

Zur Unterstützung bei der Interpretation müssen die Ergebnisse über einen längeren Zeitraum hinweg betrachtet werden, um Tendenzen zu bestimmen. Auf Grundlage der Prüfung dieser Untersuchungen und spezifischer Prüfergebnisse, sind Entscheidungen zur Bedeutung ungewöhnlicher Ergebnisse und zur Akzeptierbarkeit der unter diesen Bedingungen verarbeiten Vorgänge oder Produkte zu treffen.

Der Prüfbericht muss die folgenden Angaben enthalten oder auf selbige verweisen:

- a) Art der Probe;
- b) verwendete(s) Verfahren und gegebenenfalls die Nummer und den Titel der Norm;
- c) verwendete Sammelgeräte;
- d) Ort der Probenahme;
- e) Art der im kontrollierten Bereich zum Zeitpunkt der Probenahme erfolgten Aktivität, einschließlich Belegungsrate;
- f) Anzahl der Personen innerhalb des Bereichs der Probenahme zum Zeitpunkt der Probenahme, wenn zutreffend;
- g) Datum und Uhrzeit der Probenahme;
- h) gegebenenfalls Dauer der Probenahme;
- i) Uhrzeit und Datum der Untersuchung der Proben;
- j) Bedingungen und Dauer der Inkubation;

- k) Abweichungen vom beschriebenen Prüfverfahren sowie alle Faktoren, die die Ergebnisse beeinflusst haben könnten;
- l) Prüfergebnisse der Untersuchung der entnommenen Probe nach der ersten und der letzten Auslesung;
- m) wenn qualitative Prüfungen durchgeführt wurden, die Ergebnisse ausgedrückt mit den geeigneten SI-Einheiten;
- n) Beschreibung des/der Isolats/Isolate, wenn charakterisiert;
- o) Name der Organisation, die für den Prüfbericht verantwortlich ist und das Datum des Abschlusses dieser Prüfung;
- p) Name und Unterschrift der Person(en), die für die Durchführung der Prüfung verantwortlich sind.

7 Schulung

7.1 Allgemeines

Ein Schulungsprogramm muss für alle Benutzer des betrieblichen Systems umgesetzt werden (siehe Anhang K).

7.2 Dokumentation

Die Dokumentation muss Folgendes umfassen:

- a) Beschreibung des betrieblichen Systems;
- b) Bericht zur Risikobewertung;
- c) Probenahmeplan;
- d) Aktions-, Alarm-, und Zielgrenzen, (wie anwendbar);
- e) Prüf- und Probenahmeverfahren;
- f) Prüfbericht;
- g) Verifizierungsbericht;
- h) Schulungsaufzeichnungen.

Anhang A (informativ)

Leitfaden für Life-Science Pharma-/Biopharma-Anwendungen

A.1 Einleitung

In der Life-Science-Branche bestehen bereits ausreichend Regelungen in der Life-Science-Pharma- und Biopharma-Industrie.

Es werden bereits viele verschiedene Normen, Richtlinien und Referenzen verwendet. Dazu gehören:

- EudraLex — Ausgabe 4 Leitlinien der guten Herstellungspraxis (GMP) — EU GMP Anhang 1:2008: Erstellung steriler medizinischer Produkte;
- Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) GMP Anhang 1 Revision 2008, Auslegung der wichtigsten Änderungen für die Herstellung steriler medizinischer Produkte;
- FDA Leitfaden für die Industrie, sterile Medikamente, über aseptische Verarbeitung hergestellt — Aktuelle gute Herstellungspraxis: 2004;
- WHO Qualitätssicherung von Pharmazieprodukten;
- WHO Technischer Bericht Serie 957, WHO Expertenausschuss zur Spezifikation für pharmazeutische Präparate;
- Europäische Pharmaverordnung;
- US-amerikanische Pharmaverordnung <797> Leitfaden für die pharmazeutische Mischungsherstellung — Sterile Präparate.

Diese Norm dient als Ergänzung zu den bestehenden Anleitungsdokumenten. Diese Norm beabsichtigt, ordentliche Wissenschaft in der Biokontaminationskontrolle zu bieten und Regulierungsbehörden zu ermutigen, sich für lebensfähige Mikroorganismen und die Biokontaminationskontrolle auf diese neue Norm zu beziehen.

Der normative Abschnitt dieser Norm bietet eine klare Anleitung und löst Konflikte und Verwirrung in spezifischen Bereichen der Biokontaminationskontrolle, wie beispielsweise die Wahl der Methode zur Probenahme der umweltbezogenen Überwachung (EM) und wie die gesammelten Daten für die Tendenzanalyse zu verwenden sind.

Anhang E liefert eine Zusammenfassung der sich entwickelnden Technologien in der Biokontaminationskontrolle und gibt insbesondere Anleitung zur angemessenen Verwendung und zur Rolle der Schnellen Mikrobiologischen Messung (RMM) oder der Unmittelbaren Mikrobiologischen Erkennung (IMD).

Es gibt eine Vielzahl an guten Referenz-Anleitungsdokumenten von Industrieverbänden, darunter:

PDA Technische Berichte:

- TR 13 Technischer Bericht Nr. 13 — Grundlagen eines umweltbezogenen Überwachungsprogramms.

ISPE Baselines Guides:

- Produktionsstätten für sterile Produkte;
- risikobasierte Herstellung von pharmazeutischen Produkten (Risk-MaPP);
- feste orale Darreichungsformen;
- biopharmazeutische Produktionsstätten.

PHSS Monograph:

- PHSS Technischer Monograph Nr. 20 Biokontamination.

Diese und weitere Referenzen sind in den Literaturhinweisen aufgeführt.

A.2 Anmerkungen zur Risiko-/Auswirkungsbewertung

Siehe 4.1 bis 4.3.

Zusätzlich zur Risiko-/Auswirkungsbewertung der pharmazeutischen Anwendung wird in EU GMP Anhang 1 eine Anleitung zur Verfügung gestellt. Kritische Bereiche, bezeichnet als Grad A, B, C und D sind für jede Phase der Herstellung steriler medizinischer Produkte angegeben.

A.3 Anmerkung zur Errichtung von Kontrollanforderungen

Siehe 4.1 bis 4.5.

A.4 Anmerkungen zur Demonstration der Kontrolle

Siehe Abschnitt 5.

Die Grenzen für die verschiedenen Bereiche oder Grade sind in EU GMP Anhang 1 angegeben.

Angabe der Grenzen und Messergebnisse:

Luftproben: CFU/m³;

Sedimentationsplatten: CFU/Ø 90 mm/4 h;

Kontaktplatten: Ø 55 mm und CFU/Platte.

Anhang B (informativ)

Leitfaden für Life-Science medizinische Geräteanwendungen

B.1 Einleitung für Life-Science medizinische Geräteanwendungen

Dieser Anhang bietet eine Anleitung zur umweltbezogenen Überwachung in Produktionsbereichen für die Herstellung von medizinischen Geräten. Die Übereinstimmung mit Anforderung 8 der europäischen Richtlinie für medizinische Produkte 93/42 EWG verlangt, dass das Risiko einer Infektion seitens des Empfängers durch das medizinische Produkt eliminiert oder weitestgehend minimiert werden sollte.

Medizinische Produkte sind in der Europäischen Richtlinie 93/42 eingestuft und decken die folgenden Arten an medizinischen Geräten ab:

- medizinische Produkte für In-vitro-Diagnostik;
- implantierbares Medizinprodukt;
- kundenspezifische Geräte.

Biokontamination an medizinischen Geräten kann zu schweren Schäden der Patienten führen. Daher sollte Biokontamination medizinischer Produkte durch aseptische Prozesstechnologie vermieden und/oder durch Sterilisation eliminiert werden. Medizinische Produkte bestehen aus unterschiedlichsten Materialien, Formen, Größen und Funktionen. Medizinische Produkte werden sowohl manuell als auch automatisch aufgebaut.

Es gibt Produkte, die dazu dienen, injiziert, geschluckt, inhaliert und rektal verabreicht oder vaginal aufgenommen oder im menschlichen Körper verteilt zu werden. Die Art und Weise, in der das medizinische Produkt verwendet wird, bestimmt den akzeptablen Grad an Biokontamination und die Art der beanstandbaren Spezies in den Kulturen, beispielsweise Gramm negativer Bakterien oder Mikroorganismen, die gegenüber Sterilisationsprozessen toleranter sind.

Der Bedarf an Biokontaminationskontrolle in der Produktumgebung wird bestimmt durch die Patienten Sicherheit und das Vertrauen von Patienten und Gesundheitsexperten. Die Verwendung präventiver Antibiotika kann durch Verbesserung der Biokontaminationskontrolle medizinischer Produkte bis zum Ort der Nutzung reduziert werden.

Es gibt keine Anleitung zur umweltbezogenen Überwachung in bestehenden Vorschriften, die alle medizinischen Produkte abdeckt.

Allerdings besteht eine gute Referenz-Anleitung für Life-Science-Pharma/Biopharma in:

- FDA Anleitung — Sterile Verarbeitung;
- EMA/PIC/s — Sterile Medikamente.

Der normative Teil dieser Norm ist die Grundlage für das betriebliche System der Biokontaminationskontrolle in medizinischen Produkten. Beginnend mit einer Beurteilung der Auswirkungen, werden die Biokontaminationsgefahren in der Umgebung und deren Einfluss auf das Produkt analysiert, gefolgt von der Errichtung und der anschließenden Demonstration der Kontrolle.

In diesem Anhang zur Anwendung werden bestimmte Faktoren angegeben, die zu berücksichtigen sind.

B.2 Beurteilung der Auswirkungen für Life-Science medizinische Geräteanwendungen

Für diese Beurteilung ist EN ISO 14971: Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte hilfreich.

Um die verschiedenen Bereiche in der Produktionsstätte zu ermitteln, die entweder direkten oder indirekten Einfluss aus umgebenen Bereichen erhalten, wird empfohlen, den Prozessablauf und die Produktionsschritte zu analysieren. Dadurch ist es möglich, die Gefahren der Biokontamination und deren Einfluss auf folgende Punkte zu identifizieren:

- Verwendungszweck/Verwendungsart;
- Patientenpopulation (beanstandbare Spezies von Interesse);
- implantiert und Stelle der Implantation (beanstandbare Spezies von Interesse);
- steril geliefert, vom Benutzer sterilisiert und welche Sterilisierungsmethode;
- Art der Desinfektion/Mittel;
- andere anwendbare Biokontaminationskontrolle;
- Zeitraum, Größe und Fläche des medizinischen Geräts, das der Umgebung, in der Luft und auf Oberflächen, ausgesetzt ist.

Anschließend werden die folgenden Schritte unter Verwendung der oben genannten Norm vorgeschlagen:

- die angemessenen Sequenzen dokumentieren, bei denen Biokontaminationsgefahren (-risiken) auftreten;
- eine Beurteilung der Auswirkungen durchführen (in dieser Norm oder Risikoanalyse in EN ISO 14971);
- die Biokontaminationsgefahren (-risiken) kontrollieren und die Biokontaminationsgefahr (das Risiko für das medizinische Gerät) reduzieren;
- die Biokontaminationsgefahr (-risiken) durch umweltbezogene Überwachung kontrollieren.

In Bild B.1 ist ein Beispiel für den Beurteilungsprozess der Auswirkungen dargestellt.

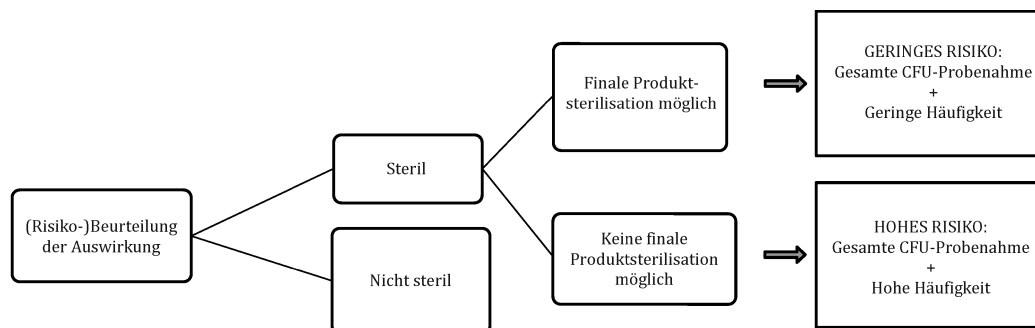


Bild B.1 — Beispiel für den Beurteilungsprozess der Auswirkungen

B.3 Errichtung einer Kontrolle für Life-Science medizinische Geräteanwendungen

Für die umweltbezogene Überwachung der Biokontamination medizinischer Produkte sind keine Grenzen gegeben. Das heißt somit, dass die Tendenz oberhalb und unterhalb einer Biokontaminations-Grundsatzposition (im Ruhezustand) bis hin zum Betriebszustand (Betriebszustand) des Bereichs bei der Erstellung eines umweltbezogenen Überwachungsplans eine wichtige Rolle spielt. Die beanstandbare Spezies und/oder die Gesamtzahl an CFU müssen definiert werden und sind als ein Teil der Anforderungsgrenzen an die Biokontaminationskontrolle zu integrieren.

Die für die Produktion, die Montage und die Verpackung medizinischer Produkte genutzten Einrichtungen unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der Größe und der Konfiguration, abhängig von der Art des medizinischen Geräts.

Neben dem normativen Teil dieser Norm sollten folgende Punkte besonders berücksichtigt werden:

- Böden, Wände und Deckenbeschichtungen sowie Zugang dazu für die Reinigung und die Wartung; beides gilt oberhalb und auf Arbeitshöhe. Da es üblich ist, in einem Reinraum mehrere Arbeitshöhen zu haben, z. B. Plattformen, sind diese besonders zu berücksichtigen;
- HLK-Einrichtungen für die Kontrolle von sauberer Luft, Differenzdruck, Temperatur und relativer Luftfeuchte;
- Identifizierung von Isolat in beanstandbarer Spezies von Interesse.

B.4 Demonstration der Kontrolle für Life-Science medizinische Geräteanwendungen

B.4.1 Allgemeines

Bei der Entwicklung eines geeigneten umweltbezogenen Überwachungsplans für eine medizinische Geräteanwendung wird im normativen Teil dieser Norm empfohlen, die folgenden Elemente zu berücksichtigen:

- Demonstration der Kontrolle.

B.4.2 Verarbeitung der Proben

Die Prozesse der Sammlung, des Transports und der Verarbeitung dürfen die Lebensfähigkeit, die Kultivierbarkeit und die Anzahl der gesammelten Organismen nicht beeinträchtigen.

Die Medien sollten für die ordnungsgemäße Verwendung auf die Temperatur des Reinraums akklimatisiert werden.

B.4.3 Zählung

Gemeinhin ist anerkannt, dass, wie bei anderen Mikroflora-Zählungen, die Schätzung der Mikroflora-Verunreinigungsgrade durch Instrumente und Verfahren beeinflusst werden kann, die für diese Zählungen verwendet werden. Daher darf die Zählung der lebensfähigen Partikel aus den Proben nur über entsprechend validierte Methoden durchgeführt werden. (siehe prEN ISO 18593) Der Umgang mit überwachsenen Platten und Schwarmkolonien ist Teil dieses beschriebenen Verfahrens.

B.4.4 Häufigkeit der Überwachung (täglich/pro Schicht, wöchentlich, monatlich) als Teil der Errichtung der Kontrolle

Der umweltbezogene Überwachungs-Probenahmeplan muss Folgendes enthalten:

- a) erster Probenahmeplan, der einen Bezugspunkt oder eine Grundlinie innerhalb des Rahmens des gewählten betrieblichen Systems bietet (siehe 6.2);
- b) laufende Routine-Probenahme, die aus der Implementierung des gewählten betrieblichen Systems resultiert.

B.4.5 Probenahme

Es sind aktive Luft-Probenahmegeräte und/oder Sedimentationsplatten (inaktive Methode) zu verwenden, um Luft auf luftgetragene Mikroorganismen und entsprechend auf das Ansiedeln von Mikroorganismen zu prüfen. Das Prüfvolumen einer aktiven Messung sollte mindestens 100 l betragen. Bei Sedimentationsplatten ist es wichtig, dass die vom Hersteller empfohlene maximale Expositionszeit eingehalten wird, üblicherweise sind dies 4 h, da ansonsten das Agar austrocknet.

Proben von Oberflächen werden unter Verwendung von Kontaktplatten oder Abstrichtupfern genommen. Bei der Probenahme ist eine sekundäre oder Kreuzkontamination absolut zu vermeiden. Während des Transports und der Lagerung der Proben ist es von wesentlicher Bedeutung, dass die Lebensfähigkeit der Mikroorganismen nicht beeinträchtigt wird.

B.4.6 Umweltbezogener Überwachungs-Probenahmeplan — Anzahl der Messstellen

Ein schriftlich dokumentierter Probenahmeplan sollte auf Grundlage der Kriterien einer Risikoanalyse (Gefahrenanalyse), der kritischen Messpunkte und der Häufigkeit der Prüfungen entwickelt werden. Für jeden Reinraum sollten mindestens drei Messpunkte festgelegt werden (aktive Luftproben, Oberflächenproben und Sedimentation gemeinsam).

Wenn in der Gefahrenanalyse (Risikoanalyse) keine weiteren Kriterien definiert sind, sollte die Eignung der Verwendung einiger oder aller Messpunkte in Bezug auf die gesamten Partikel in EN ISO 14644-1:2015 überprüft werden.

Folgendes sollte berücksichtigt werden:

- aktive/passive Luftproben;
- Oberflächenkontaktproben.

Auf Grundlage der Beurteilung von Gefahren/Auswirkungen (Risikoanalyse) kann eine mikrobiologische Überwachung für Reinbereiche entwickelt werden.

Nachstehend ist ein Beispiel dafür angegeben, wie die unterschiedlichen Flächen eines Reinbereichs kombiniert werden können. Dieses Beispiel stellt die Person, den Arbeitsbereich und die Luft um diesen speziellen Reinbereich in den Vordergrund. Es erfolgt die Messung des Haaransatzes der Person als ein Kontrollpunkt, um eine positive Kontrolle zu erhalten.

Personen und manuelle Tätigkeiten sind bei der Herstellung medizinischer Produkte üblich. Dabei sollten den Bewertungen der Gefahren/Auswirkungen (Risiken), die von Menschen im Herstellungsprozess des medizinischen Geräts ausgehen, besonders berücksichtigt werden. Personalverhalten, Standardbetriebsprotokolle (SOP), Kleidung und Handkontakt sind besonders wichtig, speziell dann, wenn es sich wahrscheinlich um manuelle Eingriffe handelt.

B.5 Andere informative Anhänge für Life-Science medizinische Geräteanwendungen

Die Grenze zwischen einem medizinischem Produkt und einem medizinischen Gerät ist bisweilen schwer zu bestimmen, daher kann Anhang A zum Thema Life-Science Pharma/Biopharma für medizinische Produkte innerhalb einer „hohen Risikoindikation“ für die Reinraumumgebung hilfreich sein.

Außerdem kann Anhang D für Lebensmittelanwendungen aufgrund der Mikrobiologieverfahren in Lebensmitteln bezüglich beanstandbarer Spezies äußerst nützlich sein.

Andere Anhänge können in diesem Kontext ebenfalls helfen. Auch auf EN 14065 wird hingewiesen.

Anhang C (informativ)

Anleitung für Gesundheitswesen-/Klinikanwendungen

C.1 Einleitung

Auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche sind in Kliniken in Bereichen mit hohem Risiko sehr wichtig, wie beispielsweise, aber nicht darauf beschränkt, immungeschwächte Stationen, Isolationsbereiche, pränatale Stationen, Biosicherheitslaboratorien und andere Labors, einschließlich Gewebe- und Blutlabors

Die Biokontaminationskontrolle in Operationssälen für infektionsanfällige Chirurgie ist bereits seit langem eingerichtet. Charnley (1972) fasste Ergebnisse aus 5 800 Hüftgelenkersatz-OPs zwischen 1960 und Anfang 1970 zusammen. Die Infektionsrate fiel von 7 bis 9 Prozent auf weniger als 1 Prozent, ausschließlich aufgrund der Tatsache, dass Maßnahmen zur Vermeidung exogener Infektion im Operationssaal getroffen wurden. Prophylaktische Antibiotika wurden in dieser Studie bewusst vermieden.

Man ging der Annahme, dass von allen Maßnahmen, die zur Vorbeugung von Infektionen im Operationssaal getroffen wurden, saubere Luft die wichtigste war, diese Maßnahme allein jedoch senkte die Infektionsrate lediglich um etwa 1,5 Prozent. Die weitere Reduzierung von 1,5 Prozent auf 0,5 Prozent, so glaubte man, erfolgte aufgrund der Maßnahmen, die getroffen wurden, um die Penetration von Bakterien durch den Stoff des OP-Mantels des Chirurgen zu verhindern, indem Body-Exhaust-Suits getragen wurden und außerdem durch verbesserte Methoden des Wundverschlusses.

Lidwell et al (1982) berichteten eine multizentrische Studie, an der 19 Kliniken teilnahmen und über 8 000 Hüftgelenk- oder Kniegelenkersatz-Operationen aufgezeichnet wurden. Jeder Chirurg wurde zufällig einem konventionellen und einem ultrareinen Operationssaal zugewiesen. Die Ergebnisse zeigten, dass die ultrareine Luft in Operationssälen das Auftreten einer schweren Sepsis nach kompletten Gelenkersatzoperationen reduzierte und dass diese Reduzierung noch verbessert wurde, wenn das OP-Team spezielle Anzüge trug, d. h. komplette Body-Exhaust-Suits. Es ist anzumerken, dass die multizentrische Studie die Ergebnisse von Charnley, dass ein Zusammenhang zwischen Luftverunreinigungen und Infektionsrate besteht, belegte.

Whyte et al (1983) schlugen vor, dass die Luft im Wundbereich im Durchschnitt nicht mehr als 10 CFU pro m³ im Laufe der Operation enthalten sollte. Heute ist dieser Wert für Operationen, die anfällig für Infektionen sind, international anerkannt, z. B. bei der orthopädischen und der Trauma-Chirurgie. Die Empfehlungen für allgemeine Operationssäle während der Operation liegen meist unter 100 CFU pro m³.

Wenn kritische Prozessschritte durchgeführt werden, entsprechend der Gewebe-Richtlinie, zum Beispiel in Zusammenhang mit Knochenmark, können diese in einer mikrobiologischen Sicherheitswerkbank (MBSC) innerhalb des Operationssaals ausgeführt werden.

Zu den spezifischen Referenzdokumenten gehören:

- SIS-TS 39:2015;
- die europäische Gewebe-Richtlinie;
- [CEN/TC 156 WG18 — Dokument in Vorbereitung].

C.2 Anmerkungen zur Beurteilung der Auswirkungen/Gefahr für Gesundheitswesen-Anwendungen

Es ist sinnvoll, die folgenden potenziellen Gefahren zu berücksichtigen:

- Dauer der Behandlung und Expositionszeit der offenen Wunde gegenüber der Umgebung;
- Art der Behandlung/Operation;
- Stelle im menschlichen Körper;
- Patientenpopulation;
- Präsenz von identifizierten, kolonisierten und infizierten Patienten, mit gegenüber antibiotikaresistenten Erregern, im auf Sauberkeit kontrollierten Bereich.

C.3 Anmerkungen zur Errichtung der Kontrolle in einer Gesundheitswesen-Anwendung

Siehe 4.1 bis 4.5.

Speziell sollten die Prozesse der Überwachung, Reinigung und Dekontamination berücksichtigt werden, um zu gewährleisten, dass alle Oberflächen ordnungsgemäß gereinigt und desinfiziert sind, insbesondere dort, wo spezielle multiresistente Mikroorganismen vorhanden sind.

Anhang D (informativ)

Anleitung für Lebensmittelanwendungen

D.1 Einleitung

Dieser Anhang bietet eine Anleitung zur Errichtung mikrobiologischer Biokontaminations-Kontrollanforderungen für auf Sauberkeit kontrollierte Bereiche in der Lebensmittelbranche.

Er beschreibt die Grundlagen der Biokontaminationskontrolle und bietet Anleitung, inklusive Beispielen, für die mikrobiologische Qualifikation/Verifizierung der auf Sauberkeit kontrollierten Bereiche in Bereitstellung, im Leerlauf und in Betrieb, um die Kontrolle und anschließend ein Verfahren zur Wartung und Demonstration der Kontrolle zu erstellen.

Dieser Anhang beschreibt, wie jeder Abschnitt der Norm in spezifischen Anwendungsbereichen der Lebensmittelherstellung zu verwenden und anzuwenden ist, um das gewünschte Ziel eines qualitativ besseren und somit gesünderen Lebensmittelprodukts für den Verbrauch zu erhalten:

- geringere Produktionskosten (höherer Ertrag);
- geringer mikrobieller Gehalt;
- keine mikrobielle Verunreinigung;
- längere Haltbarkeit;
- verbesserte visuelle Präsentation.

D.2 Erstellung von Kontrollanforderungen

D.2.1 Betriebliches System der Mikroflora-Kontrolle

Das HACCP-System ist das empfohlene betriebliche System zur Mikroflora-Kontrolle, das gemeinhin in der Lebensmittelbranche errichtet, implementiert und aufrechterhalten wird.

D.2.2 Qualitätsattribute des betrieblichen Systems

Siehe 4.2.

D.2.3 Risikoanalyse

Siehe 4.3.

D.2.4 Verifizierung

Siehe 4.4.

D.3 Errichtung des betrieblichen Systems

D.3.1 Allgemeine Anforderungen

Siehe Abschnitt 4.5.1. In diesem Abschnitt ist es ebenfalls von Bedeutung, die Mikroorganismen von Interesse zu wählen, d. h. die beanstandbare Spezies von Interesse für jeden kritischen Bereich im Reinraum, Reinbereich oder im auf Sauberkeit kontrollierten Bereich.

Beispiele beanstandbarer Spezies von Interesse sind unter anderem Hefe und Schimmel in Joghurt-Verpackung oder Laktobazillen und pathogene Mikroorganismen, wie *Listeria monocytogenes* und Salmonellen beim Schneiden und Verpacken von Schinken. Die spezifischen Standardverfahren, die zu verwenden sind (Standardreihe zur Mikrobiologie von Lebensmitteln und Tiernahrungsmitteln).

D.3.2 Verarbeitung der Proben

Siehe 4.5.2.

D.3.3 Kultivierungsmethoden

Siehe 4.5.3.

D.4 Demonstration der Kontrolle

D.4.1 Allgemeines

Siehe 5.1.

Die Beurteilungen der Risiken/Auswirkungen in der Lebensmittelherstellung sollten außerdem die Untersuchung folgender Elemente enthalten:

- Pathogene in Lebensmitteln, die zu Krankheit oder Tod führen;
- Qualität der Lebensmittel – visuelle Auswirkung und damit Wahl des Verbrauchers.

Nachstehend ist ein Beispiel zur Veranschaulichung der Schritte bei der Errichtung einer Kontrolle in der Lebensmittelherstellung gegeben, dieses bezieht sich auf das Schneiden/Verpacken von Schinken:

- i) Zielkunde: alle Personen;
- ii) Pathogene in Lebensmitteln, die zu Krankheit oder Tod führen, Qualitätsattribute des Produkts und visuelle Auswirkung und damit Wahl des Verbrauchers: Abwesenheit pro 25 g von *Listeria monocytogenes* und Salmonellen; geringer Gehalt an Laktobazillen (< 100 CFU pro Gramm), können die Qualität des Schinkens nach dem Verpacken verändern;
- iii) von der Einrichtung und dem Prozess-Engineering erreichter Grad an Kontrolle: der zu schneidende und zu verpackende Schinken ist bereits, mit dem Zusatz künstlicher Konservierungsstoffe, pasteurisiert;
- iv) Grad an Kontrolle der Reinigung und der Desinfektion der Einrichtungen und der Ausrüstung: am Ende jedes Verarbeitungszyklus mit einem validierten Prozess;

- v) Grad an menschlichem Eingriff/Schulung: gemäß dem entsprechenden internen Schulungsprogramm (siehe Anhang K) geschultes Personal anwesend;
- vi) Qualität der Rohstoffe und des Wassers: die mikrobiologische Qualität des Schinkens (Rohstoff) wird vom Lieferanten garantiert; die Wasserqualität wird von der internen mikrobiologischen Kontrolle garantiert;

ANMERKUNG Die Biokontaminationskontrolle von Wasser ist nicht Teil dieser Norm.

- vii) Alle anderen Risikofaktoren speziell für das Werk, die Ausrüstung, den Prozess oder das Produkt: Einmal-Kleidung, Tücher etc.

Die umweltbezogenen Überwachungspläne sollten bei Bedarf eine Begründung für Entscheidungen in Zusammenhang mit folgenden Punkten enthalten:

- a) Überwachung von Stellen einschließlich Definitionen/Begründung für alle als „kritisch“ für den Herstellungsprozess identifizierten Stellen: Luft- und Oberflächenkontrollen in den kritischen Bereichen des Reinbereichs nach Reinigung und Stabilisierung im Leerlauf und in Betrieb;
- b) Häufigkeit der Überwachung: mindestens einmal pro Monat;
- c) Überwachungsmethoden für Luft und Oberflächen (die Methoden sollten konsistent sein, um vergleichbare Daten zu gewährleisten): Überwachungsmethoden für Luft: Anhang F; Überwachungsmethoden für Oberflächen: Anhang H und prEN ISO 18593 (in Vorbereitung);
- d) Aktuelle Methoden für die Berichterstattung von CFU (koloniebildende Einheiten) pro Einheit an Luft oder Einheit an Oberflächenbereich, aus dem die Probe entnommen wurde: siehe Punkt c), ISO 15214 für Laktobazillen, EN ISO 11290-1 und EN ISO 11290-2 für *Listeria monocytogenes* und EN ISO-6579 für Salmonellen. Die Verwendung alternativer Methoden sollte validiert werden, um die relative Leistung und jegliche potenzielle Auswirkungen auf Tendenzdaten festzulegen;
- e) Überwachungsebenen (numerische Bezeichnungen und/oder Inzidenzraten): Siehe Tabelle D.1 und Tabelle D.2. Spezielle für das Schneiden/Verpacken von Schinken: Luft — Laktobazillen < 1 CFU pro m³ Klasse ACV1, *Listeria monocytogenes* und Salmonellen < 1 CFU pro m³ Klasse ACV1. Oberflächen - Laktobazillen < 4 CFU pro dm² SCV2, *Listeria monocytogenes* und Salmonellen abwesend pro m² SCV1;

Tabelle D.1 — Luftgetragene Reinheitsebenen nach kultivierbarem

Luftgetragenen Kontaminationsgrad (ACL)	*Luftgetragene lebensfähige Zählgrenze im Betrieb CFU/m ³
ACL _x 1	< oder = 1
ACL _x 2	< 10
ACL _x 3	< 100
ACL _x 4	< 1 000
ACL _x 5	< 10 000
*Kombiniert mit einer angemessenen Inzidenzrate. „x“ ist die Spezies von Interesse. (Zwischenstufen sind zulässig, zum Beispiel ACL _x 3,5).	