DIN EN ISO 13408-1

DIN

ICS 11.080.01

Einsprüche bis 2022-07-06
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 13408-1:2015-12

Entwurf

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge – Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO/DIS 13408-1:2021); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 13408-1:2021

Aseptic processing of health care products –
Part 1: General requirements (ISO/DIS 13408-1:2021);
German and English version prEN ISO 13408-1:2021

Traitement aseptique des produits de santé –
Partie 1: Exigences générales (ISO/DIS 13408-1:2021);
Version allemande et anglaise prEN ISO 13408-1:2021

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2022-05-06 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 named@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 Medizin (NAMed), 10772 Berlin oder Am DIN-Platz, 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 181 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 13408-1:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von BSI (Großbritannien) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-04-11 AA „Aseptische Herstellung“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

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

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

IEC 61882	siehe	DIN EN 61882 (VDE 0050-8)
ISO 5667-13:2011	siehe	DIN EN ISO 5667-13:2011-08
ISO 9000:2015	siehe	DIN EN ISO 9000:2015-11
ISO 10993-17	siehe	DIN EN ISO 10993-17
ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11137 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 11139:2018	siehe	DIN EN ISO 11139:2019-05
ISO 13408-2	siehe	DIN EN ISO 13408-2
ISO 13408-3	siehe	DIN EN ISO 13408-3
ISO 13408-4	siehe	DIN EN ISO 13408-4
ISO 13408-5	siehe	DIN EN ISO 13408-5
ISO 13408-6	siehe	DIN EN ISO 13408-6
ISO 13408-7:2012	siehe	DIN EN ISO 13408-7:2015-11
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
ISO 14160	siehe	DIN EN ISO 14160
ISO 14644-1:2015	siehe	DIN EN ISO 14644-1:2016-06
ISO 14644-2:2015	siehe	DIN EN ISO 14644-2:2016-05
ISO 14644-3	siehe	DIN EN ISO 14644-3
ISO 14644-4	siehe	DIN EN ISO 14644-4
ISO 14644-7	siehe	DIN EN ISO 14644-7
ISO 14698-1	siehe	DIN EN ISO 14698-1
ISO 14698-2	siehe	DIN EN ISO 14698-2
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 17665 (all parts)	siehe	DIN EN ISO 17665 (alle Teile)
ISO 18362	siehe	DIN EN ISO 18362
ISO 20857	siehe	DIN EN ISO 20857

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

Änderungen

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

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

a) eine vollständige Neugliederung des Dokuments;

b) Einfügung eines Diagramms zur Erläuterung der Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362;

c) Überarbeitung der normativen Verweisungen;

d) Abgleich der Definitionen mit ISO 11139:2018;

e) Neuausrichtung des Dokuments, um aktuelle und zukünftige Fortschritte bei Technologien der sterilen Herstellung basierend auf der Erkenntnis zu berücksichtigen, dass die klassische aseptische Herstellung durch neue Ansätze in der aseptischen Herstellung transformiert wird;

f) Förderung der Prinzipien der aseptischen Herstellung und der systematischen Implementierung eines Qualitätsrisikomanagements (QRM) u. a. hinsichtlich des Designs aseptischer Verfahren und der Kontrolle von mikrobiologischer und partikulärer Kontamination;

g) Bereitstellung von Leitlinien für verschiedene Arten der aseptischen Herstellung, von beispielsweise manuellen Herstellungssystemen bis hin zu automatisierten robotergestützten Herstellungssystemen;

h) Streichung von Tabellen aus der vorhergehenden Ausgabe dieses Dokuments, die Annahmekriterien für die Qualifizierung und Requalifizierung von Verfahrenssimulationen (Medienabfüllung) enthielten;

i) Anregung der Einführung neuartiger Technologien der aseptischen Herstellung und einer fortlaufenden Prozessoptimierung, um die Sicherstellung der Sterilität zu verbessern;

j) Anerkennung, dass alternative mikrobiologische Verfahren oder mikrobiologische Schnellverfahren frühzeitige mikrobiologische Daten liefern, die entscheidend für die Prozessüberwachung und -kontrolle und die Produktfreigabe sind;

k) Einfügung einer Reihe informativer Anhänge, die Leitlinien für die Festlegung eines aseptischen Verfahrens enthalten, einschließlich der zu beachtenden Risiken, aseptischer Arbeitsbereiche, Klassifizierung von Reinräumen, Prozessablauf bei aseptischen Verfahren, geschlossener Systeme und Robotik und Qualifizierung eines Reinraumbekleidungssystems.

l) Norm redaktionell überarbeitet.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Nationaler Anhang NA
(informativ)

Literaturhinweise

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

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

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

DIN EN ISO 10993-17, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile (ISO 10993-17)*

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

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

DIN EN ISO 11139:2019-05, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Vokabular, das bei der Sterilisation und zugehöriger Ausrüstung sowie in Prozessnormen verwendet wird (ISO 11139:2018); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 11139:2018*

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

DIN EN ISO 13408-3, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 3: Gefriertrocknung (ISO 13408-3)*

DIN EN ISO 13408-4, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 4: Reinigung vor Ort (ISO 13408-4)*

DIN EN ISO 13408-5, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 5: Sterilisation vor Ort (ISO 13408-5)*

DIN EN ISO 13408-6, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 6: Isolatorensysteme (ISO 13408-6)*

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

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

DIN EN ISO 14160, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Flüssige chemische Sterilisiermittel für Medizinprodukte für den Einmalgebrauch, bei denen tierische Gewebe und deren Derivate verwendet werden — Anforderungen an die Charakterisierung, Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte (ISO 14160)*

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

AVA Documents Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

DIN EN ISO 14644-2:2016-05, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 2: Überwachung zum Nachweis der Reinraumleistung bezüglich Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration (ISO 14644-2:2015); Deutsche Fassung EN ISO 14644-2:2015*

DIN EN ISO 14644-3, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 3: Prüfverfahren (ISO 14644-3)*

DIN EN ISO 14644-4, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme (ISO 14644-4)*

DIN EN ISO 14644-7, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 7: SD-Module (Reinlufthauben, Handschuhboxen, Isolatoren und Minienvironments) (ISO 14644-7)*

DIN EN ISO 14698-1, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Biokontaminationskontrolle — Teil 1: Allgemeine Grundlagen (ISO 14698-1)*

DIN EN ISO 14698-2, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Biokontaminationskontrolle — Teil 2: Auswertung und Interpretation von Biokontaminationsdaten (ISO 14698-2)*

DIN EN ISO 14937, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Allgemeine Anforderungen an die Charakterisierung eines sterilisierenden Agens und an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte (ISO 14937)*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971)*

DIN EN ISO 17665 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze*

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

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

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

– Leerseite –

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

– Entwurf –

Dezember 2021

prEN ISO 13408-1

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge – Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO/DIS 13408-1:2021)

Aseptic processing of health care products – Part 1: General requirements (ISO/DIS 13408-1:2021)

Traitement aseptique des produits de santé – Partie 1: Exigences générales (ISO/DIS 13408-1:2021)

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort . . . 6
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745 . . . 7
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/746 . . . 9
Vorwort . . . 11
Einleitung . . . 13
1 Anwendungsbereich . . . 16
2 Normative Verweisungen . . . 16
3 Begriffe . . . 16
4 Allgemeines . . . 23
5 Prinzipien der aseptischen Herstellung . . . 24
5.1 Allgemeines . . . 24
5.2 Anwendung eines aseptischen Verfahrens . . . 25
5.3 Kernelemente . . . 26
5.4 Aseptische Arbeitsbereiche . . . 27
5.4.1 Allgemeines . . . 27
5.4.2 Kritischer Verarbeitungsbereich . . . 27
5.4.3 Direkte unterstützende Bereiche . . . 27
5.4.4 Indirekte unterstützende Bereiche . . . 28
6 Risikobasierter Ansatz bei Design, Entwicklung und Risikomanagement des Verfahrens 28
6.1 Allgemeines . . . 28
6.2 Verfahrensdesign . . . 30
6.3 Risikobeurteilung . . . 30
6.4 Identifizierung von kritischen Kontrollpunkten und Prozessparametern . . . 30
6.5 Handhabung und Verarbeitung . . . 31
6.6 Umgang mit Umgebung und Luft . . . 31
6.7 Materialien . . . 32
6.8 Personal . . . 32
6.8.1 Allgemeines . . . 32
6.8.2 Ausbildung . . . 33
6.8.3 Reinraumbekleidungssystem . . . 33
6.8.4 Gesundheit . . . 34
6.8.5 Wartungspersonal . . . 35
6.9 Ausrüstung für die aseptische Herstellung . . . 35
6.9.1 Allgemeines . . . 35
6.9.2 Automatisierte Verfahren und Robotik . . . 35
6.9.3 Systeme für den Einmalgebrauch und Verbindungsvorrichtungen . . . 35
6.9.4 Zusatzausrüstung und Versorgungseinrichtungen . . . 36
6.10 Bestandteile . . . 36
6.10.1 Allgemeines . . . 36
6.10.2 Integritätsprüfung . . . 37
6.11 Produkt . . . 37
6.11.1 Containment . . . 37
6.11.2 Verfahren für die aseptische Endverpackung . . . 37
6.12 Bewegungsmanagement . . . 37
6.12.1 Containment . . . 37
6.12.2 Kreuzkontamination . . . 38
6.12.3 Einbringen von Gegenständen . . . 38

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

6.12.4 Entnahme . . . 39
6.12.5 Abfallmanagement . . . 39
6.13 Dauer des Herstellungsverfahrens . . . 39
7 Kontaminationskontrollstrategie . . . 39
7.1 Allgemeines . . . 39
7.2 Reinigungs- und Desinfektionsprogramme . . . 40
7.2.1 Allgemeines . . . 40
7.2.2 Reinigung . . . 41
7.2.3 Desinfektion . . . 41
7.2.4 Für die Reinigung und Desinfektion im APA eingesetzte Ausrüstung . . . 42
7.2.5 Validierung des Reinigungsverfahrens . . . 42
7.2.6 Validierung des Desinfektionsverfahrens . . . 42
7.2.7 Reinigung und Desinfektion der Ausrüstung . . . 43
7.2.8 Reinigungs- und Desinfektionsverfahren . . . 43
7.3 Sterilisation . . . 43
7.3.1 Allgemeines . . . 43
7.3.2 Sterilisationsverfahren . . . 44
7.3.3 Sterilisierausrüstung . . . 44
7.3.4 Sterilisationsdurchführung . . . 44
7.3.5 Kontrolle von Endotoxinen . . . 45
7.3.6 Entpyrogenisierung . . . 45
7.3.7 Aufrechterhaltung der Sterilität . . . 46
7.4 Wartungs- und Kalibrierprogramme . . . 48
7.4.1 Wartungspersonal . . . 48
7.4.2 Geplante Wartungsarbeiten . . . 48
7.4.3 Außerplanmäßige Wartung . . . 49
7.4.4 Kalibrierung der Ausrüstung . . . 49
7.5 Umgebungsüberwachung . . . 49
7.5.1 Allgemeines . . . 49
7.5.2 Probenahme für die Überwachung nicht-lebensfähiger Partikel . . . 51
7.5.3 Probenahme zur mikrobiologischen Überwachung der Umgebung . . . 51
7.6 Containment hochwirksamer oder giftiger Substanzen . . . 51
8 Nachweis der Wirksamkeit . . . 52
8.1 Qualifizierung und Validierung der Ausrüstung . . . 52
8.1.1 Allgemeines . . . 52
8.1.2 Lastenheft . . . 52
8.1.3 Designqualifizierung . . . 53
8.1.4 Installationsqualifizierung . . . 53
8.1.5 Funktionsqualifizierung . . . 53
8.1.6 Leistungsqualifizierung . . . 53
8.1.7 Requalifizierung . . . 53
8.2 Validierung des aseptischen Verfahrens . . . 54
8.2.1 Allgemeines . . . 54
8.2.2 Einführung und Organisation von Eingriffen . . . 54
8.2.3 Verfahrenssimulation . . . 54
8.2.4 Erste aseptische Qualifizierung . . . 57
8.2.5 Regelmäßige Leistungsrequalifizierung . . . 57
8.2.6 Wiederholung der ersten aseptischen Qualifizierung . . . 59
8.2.7 Dokumentation der Verfahrenssimulationen . . . 59
8.2.8 Weiterer Umgang mit dem abgefüllten Produkt . . . 60
8.2.9 Überlegungen hinsichtlich des Lebenszyklus aseptischer Verfahren . . . 60
8.3 Aufrechterhaltung des Verfahrens . . . 60
8.3.1 Allgemeines . . . 60
8.3.2 Überprüfung des Herstellungsverfahrens . . . 61
8.3.3 Änderungen oder Entwicklungen am Herstellungsverfahren . . . 61
8.3.4 Überprüfung der Risikobeurteilung . . . 62
9 Produktfreigabe . . . 62

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

9.1 Allgemeines . . . 62
9.2 Prüfung auf Sterilität . . . 62
9.3 Prüfung auf Bakterien-Endotoxine . . . 62
9.4 Mikrobiologische Schnellverfahren und alternative mikrobiologische Verfahren . . . 63
Anhang A (informativ) **Die aseptische Herstellung — Typische Elemente** . . . 64
Anhang B (informativ) **Spezifische zu beachtende Risiken** . . . 65
B.1 Allgemeines . . . 65
B.2 Verfahren zum Qualitätsrisikomanagement . . . 65
B.2.1 Risikobeurteilung . . . 65
B.2.2 Risikokontrolle . . . 66
B.2.3 Risikokommunikation . . . 66
B.2.4 Risikoüberprüfung . . . 66
B.3 Instrumente zur Risikobeurteilung . . . 67
B.3.1 Allgemeines . . . 67
B.3.2 Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) . . . 67
B.3.3 Fehlerbaumanalyse . . . 69
B.3.4 HAZOP-Analyse . . . 69
B.3.5 Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte (HACCP) . . . 70
B.3.6 Vereinfachte Risikobeurteilung . . . 71
Anhang C (informativ) **Typische Arbeitsbereiche** . . . 72
C.1 Allgemeines . . . 72
C.2 Beispielaufbau eines aseptischen Arbeitsbereichs . . . 74
Anhang D (informativ) **Vergleich der Klassifizierungen von Reinräumen und Filtern** . . . 77
Anhang E (informativ) **Beispiel für ein Flussdiagramm eines aseptischen Verfahrens** . . . 81
Anhang F (informativ) **Geschlossene Systeme und Robotik** . . . 82
F.1 Allgemeines . . . 82
F.2 Systeme für den Einmalgebrauch als geschlossene Systeme in einem aseptischen Verfahren . . . 83
F.3 Robotik . . . 84
Anhang G (informativ) **Qualifizierung eines Systems für sterile Reinraumbekleidung** . . . 86
G.1 Allgemeines . . . 86
G.2 Designqualifizierung . . . 86
G.2.1 Allgemeines . . . 86
G.2.2 Materialqualifizierungen . . . 86
G.2.3 Leistungsprüfung . . . 87
G.2.4 Stabilitätsprüfung von sterilen Reinraumkleidungsstücken und Zubehörteilen . . . 87
G.2.5 Bewertung der Gebrauchstauglichkeit . . . 88
G.3 Installationsqualifizierung . . . 88
G.4 Funktionsqualifizierung . . . 88
G.5 Leistungsqualifizierung . . . 89
Anhang H (informativ) **Mikrobiologische Schnellverfahren und alternative mikrobiologische Verfahren** . . . 90
Literaturhinweise . . . 92

Bilder

Bild 1 — Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362 . . . 15
Bild 2 — Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362 . . . 25
Bild B.1 — Risikomanagementverfahren (Verweisung ICH Q9) . . . 67
Bild B.2 — Beispiel für ein FTA-Diagramm . . . 69
Bild C.1 — Kritischer Verarbeitungsbereich und unterstützender Bereich . . . 72
Bild C.2 — Beispiel für die Konfiguration eines aseptischen Arbeitsbereichs mit einem RABS/einer biologischen Sicherheitswerkbank . . . 75
Bild C.3 — Beispiel für die Konfiguration eines aseptischen Arbeitsbereichs als geschlossenes System . . . 76

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Bild E.1 — Beispiel für ein in Grundoperationen unterteiltes aseptisches Verfahren 81
Bild F.1 — Schema eines Abfüllsystems mit mehrfachen Anschluss-/Trennvorgängen 83
Bild F.2 — Beispiel für ein System mit einer einzigen sterilen Verteileranlage 83
Bild F.3 — Beispiel für ein Robotiksystem innerhalb ISO 5 und in ISO 7/8 84

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [ABl. L 117] 8
Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/746 [ABl. L 117] 10
Tabelle B.1 — Beispiel einer FMEA für den aseptischen Anschluss einer Herstellungsausrüstung zum Einmalgebrauch 68
Tabelle B.2 — Reinigung vor Ort (CIP) eines Bioreaktors 68
Tabelle C.1 — APA-System 73
Tabelle D.1 — Klassifizierungssysteme 77
Tabelle D.2 — Vergleich von HEPA-/ULPA-Filtern 79

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 13408-1:2021) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von BSI gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 13408-1:2015 ersetzen.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Normungsauftrages erarbeitet, den die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelsassoziation CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 13408-1:2021 wurde von CEN als prEN ISO 13408-1:2021 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Anhang ZA
(informativ)

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

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen des von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages M/575 erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte [ABl. L 117] bereitzustellen.

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

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

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

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

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

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

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [ABl. L 117]

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

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

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

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Anhang ZB
(informativ)

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

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Normungsauftrages erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/746 vom 5. April 2017 über In-Vitro-Diagnostika [ABl. L 117] bereitzustellen.

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

Dieses Dokument ist eine Übernahme einer Internationalen Norm. Da sich die Anwendungsbereiche der anwendbaren behördlichen Anforderungen von Land zu Land und Region zu Region unterscheiden, kann der Anwendungsbereich dieses Dokuments vom Anwendungsbereich der Europäischen Verordnung, die es unterstützt, abweichen. Dieses Dokument unterstützt europäische behördliche Anforderungen nur im Rahmen der Anwendungsbereiche der Europäischen Verordnungen über Medizinprodukte und In-Vitro-Diagnostika. Zudem unterscheiden sich die Definitionen in den anwendbaren behördlichen Anforderungen von Land zu Land und von Region zu Region. Daher können die Definitionen in diesem Dokument vom Wortlaut der Definitionen in den Europäischen Verordnungen abweichen. Bei der Verwendung zur Unterstützung europäischer Anforderungen haben die Definitionen in den Europäischen Verordnungen über Medizinprodukte und In-Vitro-Diagnostika Vorrang.

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

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

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZB beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung nicht in der Tabelle ZB.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

AVA Documents Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/746 [ABl. L 117]

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

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

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

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Vorwort

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

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

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

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

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

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198, *Sterilization of health care products,* erarbeitet.

Diese dritte Ausgabe ersetzt die zweite Ausgabe (ISO 13408-1:2008), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

— eine vollständige Neugliederung des Dokuments;

— Einfügung eines Diagramms zur Erläuterung der Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362;

— Überarbeitung der normativen Verweisungen;

— Abgleich der Definitionen mit ISO 11139:2018;

— Neuausrichtung des Dokuments, um aktuelle und zukünftige Fortschritte bei Technologien der sterilen Herstellung basierend auf der Erkenntnis zu berücksichtigen, dass die klassische aseptische Herstellung durch neue Ansätze in der aseptischen Herstellung transformiert wird;

— Förderung der Prinzipien der aseptischen Herstellung und der systematischen Implementierung eines Qualitätsrisikomanagements (QRM) u. a. hinsichtlich des Designs aseptischer Verfahren und der Kontrolle von mikrobiologischer und partikulärer Kontamination;

AVA Documents Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

— Bereitstellung von Leitlinien für verschiedene Arten der aseptischen Herstellung, von beispielsweise manuellen Herstellungssystemen bis hin zu automatisierten robotergestützten Herstellungssystemen;

— Streichung von Tabellen aus der vorhergehenden Ausgabe dieses Dokuments, die Annahmekriterien für die Qualifizierung und Requalifizierung von Verfahrenssimulationen (Medienabfüllung) enthielten;

— Anregung der Einführung neuartiger Technologien der aseptischen Herstellung und einer fortlaufenden Prozessoptimierung, um die Sicherstellung der Sterilität zu verbessern;

— Anerkennung, dass alternative mikrobiologische Verfahren oder mikrobiologische Schnellverfahren frühzeitige mikrobiologische Daten liefern, die entscheidend für die Prozessüberwachung und -kontrolle und die Produktfreigabe sind; und

Einfügung einer Reihe informativer Anhänge, die Leitlinien für die Festlegung eines aseptischen Verfahrens enthalten, einschließlich der zu beachtenden Risiken, aseptischer Arbeitsbereiche, Klassifizierung von Reinräumen, Prozessablauf bei aseptischen Verfahren, geschlossener Systeme und Robotik und Qualifizierung eines Reinraumbekleidungssystems.

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

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

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Einleitung

Produkte für die Gesundheitsfürsorge, die steril sein sollen, sollten nach Möglichkeit im versiegelten Endbehälter abschließend sterilisiert werden. Wenn jedoch ein Produkt für die Gesundheitsfürsorge steril sein soll und einer abschließenden Sterilisation im versiegelten Endbehälter nicht standhalten kann, stellt die aseptische Herstellung eine annehmbare Alternative für die Produktherstellung dar. Im Wesentlichen minimiert die aseptische Herstellung die Wahrscheinlichkeit, dass ein unvorhergesehenes Ereignis mikrobieller Kontamination auftritt. Die Gründe für die Anwendung aseptischer Herstellungsprozesse sind produktabhängig und beruhen nicht ausschließlich auf herstellungstechnischen Aspekten.

Die aseptische Herstellung ergibt ein steriles Produkt in seinem Endbehälter und erfolgt durch Zusammensetzung von Bestandteilen (z. B. Produkt, Behälter und Behälterverschluss), die getrennt mittels validierter und kontrollierter, für den jeweiligen Bestandteil geeigneter Prozesse sterilisiert worden sind. Bei jedem dieser Zusammensetzungsprozesse kann ein Fehler auftreten, der eine Produktkontamination zur Folge haben könnte. Des Weiteren kann bei der Zusammenführung der sterilisierten Bestandteile zum Endprodukt eine Kontamination durch Personal, Ausrüstung oder die Umgebung eingetragen werden. Es ist wichtig, alle möglichen Kontaminationsquellen unter Kontrolle zu haben, damit im aseptischen Herstellungsverfahren die Sterilität der zuvor sterilisierten Bestandteile während der Produktabfüllung oder -zusammensetzung und der Versiegelung erhalten bleibt. Beispiele für Anwendungen, bei denen aseptische Herstellungsverfahren eingesetzt werden, sind u. a.:

— aseptische Handhabung und Abfüllung von Lösungen, Suspensionen, halbfesten Stoffen und Pudern;

— aseptische Handhabung, Überführung und Verpackung von festen Produkten, einschließlich fester Medizinprodukte;

— aseptische Handhabung, Überführung und Verpackung von Kombinationsprodukten;

— aseptische Handhabung von Gewebe oder biologischen Produktionssystemen.

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

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

Die vorrangigen Ziele dieser Überarbeitung der ISO 13408-1 waren:

— die systematische Implementierung eines Qualitätsrisikomanagements (QRM) als grundlegendes Prinzip zu fördern;

— Leitlinien für verschiedene Arten der aseptischen Herstellung bereitzustellen und

— das Dokument so auszurichten, dass aktuelle und zukünftige Fortschritte bei den Technologien der sterilen Herstellung berücksichtigt werden.

Zur Sicherstellung der Sterilität eines aseptisch hergestellten Produkts werden in diesem überarbeiteten Dokument drei wesentliche Eckpfeiler identifiziert:

— Verfahrensdesign;

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

— Risikobeurteilung;

— Kontaminationskontrollstrategie;

vorrangig um die Risiken der mikrobiellen und partikulären Kontamination zu reduzieren und zu kontrollieren.

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

Die Kontrolle mancher Infektionserreger, z. B. Protozoen oder Parasiten, kann eine mehrdimensionale Herangehensweise erforderlich machen, um die Sicherheit des Bestandteils bzw. des Produkts sicherzustellen. Diese Arten von Infektionserregern werden in den Normen zur Sterilisation in der Endverpackung und aseptischen Herstellung nicht berücksichtigt. Leitlinien finden sich in ISO 18362, in den anwendbaren Bestimmungen zur Guten Herstellungspraxis (GMP) und im *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application* des EDQM.

Diese Ausgabe der ISO 13408 beschreibt die grundlegenden Anforderungen an die aseptische Herstellung unabhängig von ihren jeweiligen Merkmalen, z. B. in kleinem oder in großem Umfang, offene oder geschlossene Herstellung, sterile Systeme zum Einmalgebrauch, traditionelle Reinräume oder Isolatorensysteme, manuelle oder automatisierte bzw. Robotiksysteme, autologe sterile Produkte, Verfahren mit post-aseptischer abtötender Behandlung und Verfahren mit mikrobiologischem Echtzeit-Monitoring. Sie beschreibt jedoch nicht die Anforderungen an andere, den Tätigkeiten der aseptischen Herstellung vor- oder nachgelagerte Herstellungsverfahren. In diesem Dokument werden die ortsabhängig unterschiedlichen regulatorischen Ansätze berücksichtigt, und es wird anerkannt, dass die klassische aseptische Herstellung durch neue Ansätze in der aseptischen Herstellung transformiert wird. Es wird anerkannt, dass zukünftige Verbesserungen in der aseptischen Herstellung auf eine optimierte Technologieverwendung angewiesen sind, sowohl bei bereits existierenden als auch bei neuen Produkten, beispielsweise sterilen Arzneimitteln für neuartige Therapien.

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

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

ISO 13408-1 legt die Anforderungen an die allgemeinen Aspekte der aseptischen Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge fest. Anforderungen und Leitlinien für andere Verfahren, die während der aseptischen Herstellung häufig angewandt werden, sind in ISO 13408-2 bis ISO 13408-7 festgelegt, d. h. Sterilfiltration (ISO 13408-2), Gefriertrocknung (ISO 13408-3), Reinigung vor Ort (ISO 13408-4), Sterilisation vor Ort (ISO 13408-5), Isolatorensysteme (ISO 13408-6) und alternative Verfahren für Medizinprodukte und Kombinationsprodukte (ISO 13408-7).

ISO 18362 legt die Mindestanforderungen an einen risikobasierten Ansatz für die Herstellung von zellbasierten Gesundheitsprodukten (CBHP, en: cell-based health care products), die eine Kontrolle der Kontamination mit

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

lebensfähigen und mit nicht lebensfähigen Mikroorganismen erfordern, fest und stellt einen Leitfaden dafür zur Verfügung. Sie ist anwendbar auf CBHP sowohl mit der als auch ohne die Kennzeichnung „steril“. Hinsichtlich der aseptischen Herstellung von CBHP, die als steril gekennzeichnet werden, wird in ISO 18362 normativ auf ISO 13408-1 und ISO 13408-7 verwiesen. Ein CBHP, das nicht-steriles Ausgangsmaterial enthält, kann nicht die Definition der aseptischen Herstellung nach ISO 11139 erfüllen, laut der u. a. die Verwendung steriler Produkte und Bestandteile erforderlich ist. ISO 18362 umfasst daher auch für diese Produkte herstellungsbezogene Anforderungen und Leitlinien, mit denen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination reduziert und kontrolliert wird.

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

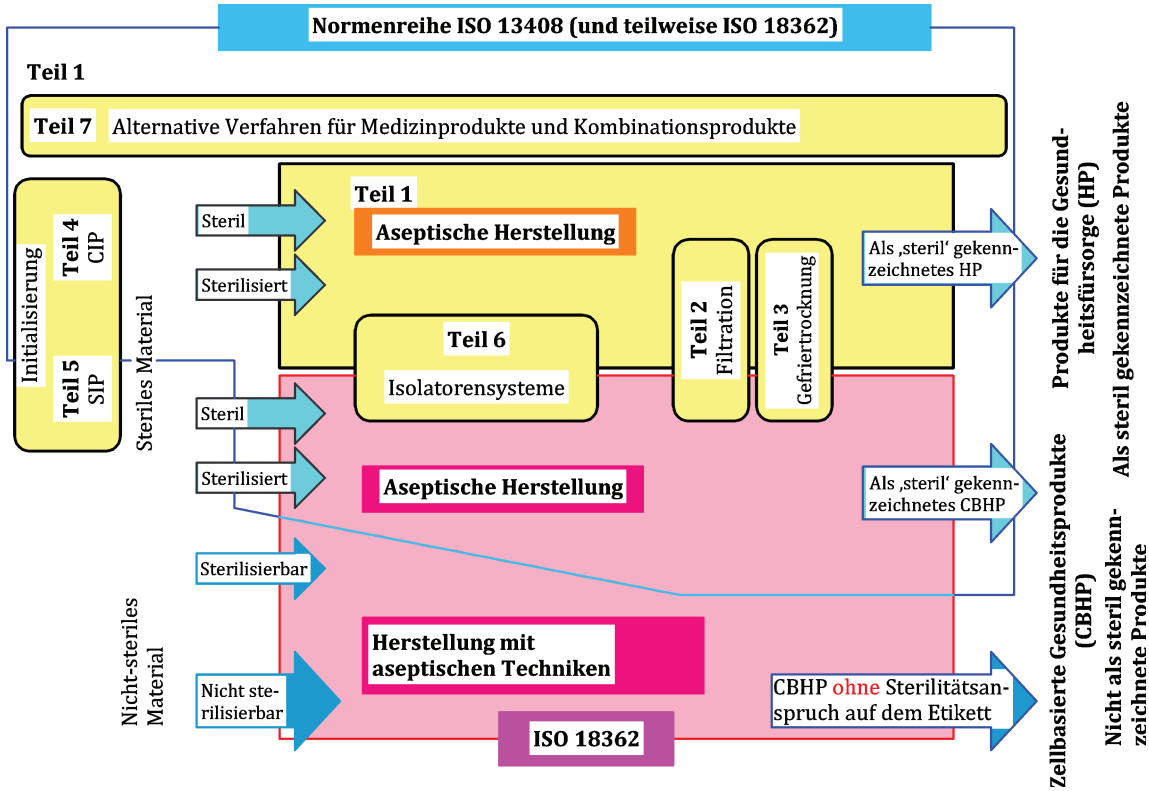

Bild 1 — Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

1 Anwendungsbereich

Der vorliegende Teil von ISO 13408 legt die allgemeinen Anforderungen an Verfahren, Programme und Verfahrensweisen zur Entwicklung, Validierung und routinemäßigen Kontrolle der aseptischen Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge fest und stellt einen Leitfaden dafür zur Verfügung.

Der vorliegende Teil von ISO 13408 umfasst Anforderungen und einen Leitfaden in Bezug auf das Gesamtthema der aseptischen Herstellung.

Besondere Anforderungen und ein Leitfaden für verschiedene spezielle Prozesse und Verfahren in Bezug auf Sterilfiltration, Lyophilisierung, Technologien der Reinigung vor Ort (en: cleaning in place, CIP), Sterilisation vor Ort (en: sterilization in place, SIP) und Isolatorensysteme sind in anderen Teilen von ISO 13408 angeführt.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

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

ISO 13408-3, *Aseptic processing of health care products — Part 3: Lyophilization*

ISO 13408-4, *Aseptic processing of health care products — Part 4: Clean-in-place technologies*

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

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

ISO 14644-2:2015, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration*

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

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

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 11139 und die folgenden Begriffe.

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

— ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter https://www.iso.org/obp

— IEC Electropedia: verfügbar unter https://www.electropedia.org/

3.1
Eingriffsgrenze
Wert aus der Überwachung, der ein sofortiges Eingreifen erfordert

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.5]

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

3.2
Luftschleuse
umschlossener Raum mit gegenseitig zwangsläufig verriegelten Türen, der dafür ausgelegt ist, die Drucksteuerung zwischen angrenzenden Räumen aufrechtzuerhalten

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.10]

3.3
Warngrenze
Wert aus der Überwachung, der als Frühwarnung für Abweichungen von spezifizierten Bedingungen dient

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.11]

3.4
aseptische Herstellung
Handhabung von sterilen Produkten, Behältern und/oder Geräten in einer kontrollierten Umgebung, in der Luftzufuhr, Materialien, Ausrüstung und Personal so überwacht werden, dass die Sterilität aufrechterhalten wird

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.14]

3.5
aseptischer Arbeitsbereich
APA, en: aseptic processing area
Einrichtungen für die *aseptische Herstellung* (3.4), die aus mehreren Bereichen bestehen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.15]

3.6
Bioburden
mikrobiologische Belastung
Ansiedlung (Population) von lebensfähigen Mikroorganismen auf bzw. in einem Produkt und/oder einem Sterilbarrieresystem

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

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

3.7
Biodekontamination
Entfernung und/oder Verringerung biologischer Kontaminationen auf ein vertretbares Niveau

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.27]

3.8
Reinigung
Entfernung von Verunreinigungen in dem für die weitere Aufbereitung oder die vorgesehene Verwendung erforderlichen Umfang

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.46]

3.9
Reinraumbekleidungssystem
Kombination von Reinraumkleidung und anderem Zubehör zur Wiederverwendung oder zum Einmalgebrauch (z. B. Unterwäsche, Schuhwerk, Socken, Kopfbedeckungen, Gesichtsmasken, Augenbedeckungen, Handschuhe

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

usw.), die dafür ausgelegt sind, das Kontaminationsrisiko während der in einer aseptischen Umgebung ausgeführten Eingriffe zu minimieren

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

3.10
geschlossenes System
<aseptische Herstellung> Vorrichtung zur Vermeidung des Austritts von gefährlichen Agenzien und des Eindringens extrinsischer Kontaminationen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.50]

3.11
Kombinationsprodukt
Entität, die als einzelnes Produkt für die Gesundheitsfürsorge präsentiert wird und physikalisch, chemisch oder auf andere Weise Bestandteile zusammenführt oder mischt, die unter gesonderte Gesetze fallen

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

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.54]

3.12
Korrektur
Maßnahme zur Beseitigung einer erkannten Nichtkonformität

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

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

[QUELLE: ISO 9000:2015; 3.12.3]

3.13
Korrekturmaßnahme
Maßnahme zum Beseitigen der Ursache einer Nichtkonformität und zum Verhindern des erneuten Auftretens

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

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

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

[QUELLE: ISO 9000:2015, 3.12.2]

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

3.14
kritischer Kontrollpunkt
Punkt, Stufe oder Maßnahme eines aseptischen Verfahrens, bei denen es möglich und von entscheidender Bedeutung ist, eine Gefahr zu vermeiden, zu beseitigen oder auf ein annehmbares Maß zu verringern

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

3.15
kritischer Verarbeitungsbereich
Ort innerhalb eines aseptischen Arbeitsbereiches, an dem das Produkt und kritische Oberflächen der Umgebung ausgesetzt sind

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.67]

3.16
kritische Oberfläche
Oberfläche, bei der mit einem möglichen direkten Kontakt mit einem Produkt, einschließlich dessen Behältnissen oder Verschlüssen, ein Kontaminationsrisiko besteht

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.68]

3.17
Entpyrogenisierung
Verfahren, das angewendet wird, um pyrogene Substanzen bis zu einem festgeschriebenen Level zu entfernen oder zu deaktivieren

Anmerkung 1 zum Begriff: Zu pyrogenen Substanzen gehören bakterielle Endotoxine (3.22).

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.77]

3.18
Designqualifizierung
Verfahren zur Verifizierung, dass die für Einrichtungen, Ausrüstung oder Systeme vorgeschlagene Spezifikation die Erwartungen für die vorgesehene Verwendung erfüllt

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220.1]

3.19
direkter unterstützender Bereich
Schutzbereich, der einen kritischen Verarbeitungsbereich direkt umschließt

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.81]

3.20
Desinfektionsmittel
Chemikalie oder Kombination von Chemikalien, die zur Desinfektion verwendet wird

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.82]

3.21
Desinfektion
Verfahren zur Inaktivierung von lebensfähigen Mikroorganismen, das für einen definierten Zweck geeignet ist

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.84, modifiziert — Der Satzteil „auf ein zuvor als angemessen spezifiziertes Niveau“ wurde gelöscht.]

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

3.22
Endotoxin
aus Lipopolysacchariden bestehender Bestandteil der Zellwand gramnegativer Bakterien, der hitzestabil ist und bei Menschen und Tieren eine Vielzahl entzündlicher Reaktionen auslöst

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.101]

3.23
Umgebungsisolate
aus Verarbeitungs- oder Produktionsumgebungen kultivierter Mikroorganismus

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.103]

3.24
Ankleideverfahren
festgeschriebene Maßnahmen zum Anlegen von Schutzkleidung in einer dem Reinheitsgrad des Raums entsprechenden Art

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.127]

3.25
Produkt für die Gesundheitsfürsorge
Medizinprodukt einschließlich In-Vitro-Diagnostika oder Arzneimittel einschließlich Biopharmaka

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.132]

3.26
indirekter unterstützender Bereich
Ort innerhalb eines aseptischen Arbeitsbereiches, der den direkten unterstützenden Bereich schützt

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

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.142]

3.27
Installationsqualifizierung
IQ, en: installation qualification
Verfahren zur Feststellung mittels objektivem Nachweis, dass alle wesentlichen Aspekte der aus Verfahrensausrüstung und Hilfssystemen bestehenden Anlage der genehmigten Spezifikation entsprechen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220.2]

3.28
Isolator
<aseptische Herstellung> Einhausung, durch die das Eindringen von Kontaminanten durch eine physische Trennung des Innenraums von der äußeren Umgebung verhindert wird, die einer reproduzierbaren Biodekontamination des Innenraums ausgesetzt werden kann und wo die Bearbeiter durch eine vollständig physische Trennung immer vom Innenraum der Einhausung getrennt bleiben

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

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

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

3.29
Funktionsqualifizierung
OQ, en: operational qualification
Verfahren zum Erbringen und Aufzeichnen des Nachweises, dass die installierte Ausrüstung innerhalb vorgegebener Grenzwerte ihre Funktion erfüllt, wenn sie bestimmungsgemäß betrieben wird

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220.3]

3.30
Verpackungssystem
Kombination aus Sterilbarrieresystem und Schutzverpackung

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.192]

3.31
Leistungsqualifizierung
PQ, en: performance qualification
Verfahren zur Feststellung mittels objektivem Nachweis, dass das Verfahren unter den erwarteten Bedingungen beständig ein Produkt liefert, das alle vorgegebenen Anforderungen erfüllt

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220.4]

3.32
Vorbeugungsmaßnahme
Maßnahme zur Beseitigung der Ursache einer möglichen Nichtkonformität oder einer anderen möglichen unerwünschten Situation

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

Anmerkung 2 zum Begriff: Eine Vorbeugungsmaßnahme wird ergriffen, um das Auftreten einer Nichtkonformität zu verhindern, während eine Korrekturmaßnahme (3.13) ergriffen wird, um das erneute Auftreten der Nichtkonformität zu verhindern.

[QUELLE: ISO 9000:2015, 3.12.1]

3.33
Verfahrenssimulation
Nachstellung eines Herstellungsverfahrens oder von Teilen davon, um die Fähigkeit des Verfahrens nachzuweisen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.212]

3.34
Schutzverpackung
Materialkonfiguration, die dafür ausgelegt ist, Schäden am Sterilbarrieresystem und seinem Inhalt vom Zeitpunkt der Zusammenstellung bis zum Zeitpunkt des Gebrauchs zu verhindern

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.219]

3.35
Qualifizierung
Aktivitäten, die durchgeführt werden, um nachzuweisen, dass Betriebsmittel, Ausrüstung und Verfahrens-, oder Betriebsweisen für ihre vorgesehene Verwendung geeignet sind und vorschriftsmäßig funktionieren

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

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.220]

3.36
Barrieresystem mit beschränktem Zugang
RABS, en: restricted access barrier system
System, das mithilfe von physischen Barrieren und Luftüberschuss eine abgetrennte, aber nicht versiegelte kontrollierte Umgebung bildet und das einer reproduzierbaren Biodekontamination des Innenraums unterzogen werden kann

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

3.37
Risikobeurteilung
Gesamtprozess, der eine Risikoanalyse und eine Risikobewertung umfasst

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

3.38
Risikokontrolle
Prozess, in dem Entscheidungen getroffen und Maßnahmen implementiert werden, durch die Risiken auf festgelegte Bereiche verringert oder auf diesen gehalten werden

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

3.39
Risikobewertung
Prozess des Vergleichs des eingeschätzten Risikos mit gegebenen Risikokriterien, um die Annehmbarkeit des Risikos zu bestimmen

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

3.40
SD-Modul, en: separative device
Ausrüstung, bei der bautechnische und strömungstechnische Vorrichtungen angewandt werden, um sichere Level der Abtrennung zwischen dem Inneren und dem Äußeren eines festgelegten Volumens zu erzeugen

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

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.250]

3.41
Schicht
Arbeitsschicht
geplante Arbeitsdauer oder Produktion für eine bestimmte einzelne Gruppe von Mitarbeitern

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.253]

3.42
steril
frei von lebensfähigen Mikroorganismen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.271]

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

3.43
Sterilbarrieresystem
SBS
Mindestverpackung, die das Risiko des Eindringens von Mikroorganismen auf ein Mindestmaß verringert und die aseptische Bereitstellung des sterilen Produkts am Gebrauchsort ermöglicht

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.272]

3.44
Sterilisation
validiertes Verfahren zur Befreiung eines Produkts von lebensfähigen Mikroorganismen

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

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

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

3.45
Sterilisation in der Endverpackung
Verfahren, bei dem ein Produkt innerhalb seines Sterilbarrieresystems sterilisiert wird

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.295]

3.46
gleichgerichteter Luftstrom
Luftströmung mit einer festgeschriebenen Richtung

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.308]

3.47
Grundoperation
definierter Teil eines Herstellungsverfahrens

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

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

3.48
Validierung
Prozess der Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine spezifische beabsichtigte Anwendung erfüllt worden sind

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

4 Allgemeines

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

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

— Kontrolle der Dokumentation, einschließlich Aufzeichnungen,

— Zuweisung von Managementverantwortlichkeit,

— Bereitstellung von geeigneten Ressourcen, einschließlich fachkundigem Personal und Infrastruktur,

— Kontrolle von durch externe Parteien bereitgestellten Produkten,

— umsichtige Entscheidungsfindung während des Produktlebenszyklus, einschließlich Modernisierung und Verbesserung der aseptischen Verfahren, um die Risiken für die Produktqualität weiter zu reduzieren,

— Einführung der aseptischen Herstellung und Aufrechterhaltung eines Zustands der mikrobiologischen Kontrolle,

— Investitionen in das Verständnis der aseptischen Herstellung und in die Überwachung der Verfahrensleistung,

— Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit des Produkts während des gesamten Verfahrens und

— Kontrolle von nicht konformen Produkten.

ANMERKUNG Qualitätsmanagement ist eine Managementfunktion, durch die eine Organisation in Bezug auf Qualität geleitet und kontrolliert wird. Im Rahmen des Qualitätsmanagements sind die grundlegenden Konzepte der Guten Herstellungspraxis (GMP, en: good manufacturing practice), der Qualitätskontrolle und der Qualitätssicherung miteinander verknüpft. Ihre Bedeutung für die aseptische Herstellung von Medikamenten und zellbasierten Produkten für die Gesundheitsfürsorge wird in nationalen und regionalen GMP-Kodizes beschrieben. In Bezug auf Medizinprodukte deckt ISO 13485 im Zusammenhang mit Qualitätsmanagementsystemen zu regulatorischen Zwecken alle Stadien des Produktlebenszyklus ab. Nationale und/oder regionale regulatorische Anforderungen an die Bereitstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge können die Implementierung eines vollständigen Qualitätsmanagementsystems und die Beurteilung dieses Systems durch eine anerkannte Konformitätsbewertungsstelle verlangen.

4.2 Für die Kalibrierung aller Ausrüstungsgegenstände, einschließlich der Instrumente zu Prüfzwecken, die zur Erfüllung der Anforderungen dieses Dokuments verwendet werden, muss ein Verfahren festgelegt werden.

5 Prinzipien der aseptischen Herstellung

5.1 Allgemeines

Die aseptische Herstellung ist eine Tätigkeit, die sich aus vielen Grundoperationen zusammensetzt, die wirksam kombiniert miteinander werden müssen, um die Sterilität aufrechtzuerhalten. Diese Operationen müssen dokumentiert und begründet werden.

Die Verwendung neuartiger Systeme der aseptischen Herstellung muss im Rahmen des Risikomanagementprozesses berücksichtigt werden.

ANMERKUNG 1 Die aseptische Herstellung umfasst alle Aufbautätigkeiten, die im aseptischen Arbeitsbereich zur Vorbereitung der Produktherstellung durchgeführt werden, und alle Produktionsschritte nach der Sterilisation des Produkts und der Bestandteile bis zur Versiegelung des Endbehälters bzw. der Endverpackung.

ANMERKUNG 2 Weiterführende Leitlinien zu Grundoperationen und typischen Elementen von aseptischen Verfahren finden sich in Anhang A.

In jeder Phase von Design, Entwicklung, Qualifizierung und Durchführung der aseptischen Herstellung müssen Risiken bewertet, kontrolliert und, wo angemessen, überwacht werden. Es muss eine Kontaminationskontrollstrategie entwickelt werden, die beschreibt, wie die identifizierten Risiken zur Minimierung der Gefahr einer Produktkontamination überwacht und kontrolliert werden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Bild 2 veranschaulicht die Tätigkeiten, die zentral für die Entwicklung und Durchführung der aseptischen Herstellung sind.

Bild 2 — Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362

5.2 Anwendung eines aseptischen Verfahrens

Die Anforderung, dass ein Produkt steril zu liefern ist, muss als ein Input für Verfahrensdesign und -entwicklung betrachtet werden.

Die Fähigkeit des Produkts, einem Verfahren zur Sterilisation in der Endverpackung, das ein festgelegtes Sterilitätssicherheitsniveau liefert, standzuhalten, muss überprüft werden.

Ein steriles Produkt für die Gesundheitsfürsorge muss, wo möglich, durch ein validiertes Verfahren zur abschließenden Sterilisation in seinem Endbehälter sterilisiert werden. Wenn ein Produkt den Herstellungsbedingungen einer Sterilisation in der Endverpackung nicht standhalten kann, stellt die aseptische Herstellung eine annehmbare Alternative für die Herstellung des sterilen Produkts dar.

Die Begründung für die Wahl der aseptischen Herstellung eines Produkts muss dokumentiert werden. Die Begründung muss die in Erwägung gezogenen Strategien zur Überwindung der nachteiligen Effekte, die ein Verfahren zur Sterilisation in der Endverpackung auf das Produkt haben würde, und die technischen Gründe, die die Wahl der aseptischen Herstellung für dieses Produkt stützen, beinhalten. Die Begründung muss unter anderem eine Diskussion folgender Aspekte enthalten:

a) Die Möglichkeit, die Materialien oder die Formulierung so zu ändern, dass das Produkt den Herstellungsbedingungen einer Sterilisation in der Endverpackung standhalten würde.

b) Die Möglichkeit, das Produkt oder das Sterilbarrieresystem so umzugestalten oder zu modifizieren, dass das Produkt den Herstellungsbedingungen einer Sterilisation in der Endverpackung standhalten würde.

c) Die Möglichkeit, die Art und Weise, wie das Produkt dem Sterilisationsverfahren ausgesetzt wird, so zu ändern, dass sich der Einwirkungsbereich der Herstellungsbedingungen einer Sterilisation in der Endverpackung verringert.

d) Die Möglichkeit, den Bioburden des Produkts und seiner Verpackung zu reduzieren und zu kontrollieren, sodass Sterilisationsbedingungen verwendet werden können, die weniger nachteilige Effekte haben.

e) Die Möglichkeit, die Prozessparameter eines Sterilisationsverfahrens so zu ändern, dass sich die nachteiligen Effekte auf das Produkt verringern.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

f) Die Möglichkeit, ein Verfahren zur Sterilisation in der Endverpackung einzuführen, das weniger ungünstige Herstellungsbedingungen als ein Overkill-Verfahren hat, z. B. indem bei der Verfahrensdefinition Ansätze verwendet werden, die entweder nur auf dem Bioburden oder auf dem Bioburden in Kombination mit biologischen Indikatoren basieren.

g) Die Möglichkeit, andere Verfahren zur Sterilisation in der Endverpackung in Betracht zu ziehen, um die mit einem bestimmten Verfahren zur Sterilisation in der Endverpackung zusammenhängenden nachteiligen Effekte abzuschwächen.

h) Gegebenenfalls der Nachweis, dass eine Produktverpackung, die nicht abschließend sterilisiert werden kann, große Anwendervorteile bietet.

i) Bei einem Produkt von kurzer Haltbarkeit der Nachweis, dass eine Sterilisation in der Endverpackung sich nachteilig auf die Produktstabilität auswirkt und die Haltbarkeitsdauer weiter verringert.

j) Gegebenenfalls das je Dosis verabreichte Volumen mit der Anmerkung, dass, wo möglich, ein großvolumiges parenterales Produkt in der Endverpackung zu sterilisieren ist.

k) Eine umfassende Risiko-Nutzen-Abwägung der aseptischen Herstellung im Vergleich zur Sterilisation in der Endverpackung.

Wenn bei einem Produkt bekannt ist, dass es

1. ein Material oder eine Substanz enthält, das/die eindeutig inkompatibel mit einer Sterilisation in der Endverpackung ist, oder

2. herkömmlicherweise aseptisch hergestellt wird, z. B. einige Augenheilmittel,

dann muss die Begründung für die Wahl der aseptischen Herstellung trotzdem dokumentiert werden. Jedoch ist eine ausführlichere Begründung entsprechend den oben genannten Punkten a) bis k) unter Umständen nicht notwendig.

ANMERKUNG 1 Leitlinien finden sich in Abschnitt 7 von ISO 19930, in EMA Guideline on the sterilization of the medicinal product, active substance, excipient and primary container (EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015) und in Ophthalmic preparations, The International Pharmacopoeia, Ninth Edition, 2019.

ANMERKUNG 2 Aseptisch hergestellte Medizinprodukte, die als „steril“ gekennzeichnet werden, können nationalen oder regionalen Anforderungen unterliegen, beispielsweise EN 556-2 und ANSI/AAMI ST67:2019.

5.3 Kernelemente

Kernelemente, die bei Verfahrensdesign, Kontaminationskontrollstrategie und Risikobeurteilung berücksichtigt werden müssen, sind:

a) Umgang mit Umgebung und Luft (einschließlich Anlagen und Gelände);

b) Materialien und Bestandteile (einschließlich Oberflächen);

c) Handhabung und Bearbeitung (einschließlich Personal);

d) Ausrüstung (einschließlich Barrieresystemen, Ausrüstung für das Abfüllen und Versiegeln, Automatisierung, Robotik usw.) und Einrichtungen zur Versorgung mit Betriebsmedien;

e) Produkt;

f) Bewegungsmanagement;

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

g) Reinigung und Desinfektion.

ANMERKUNG Je nach Produkt und/oder Verfahren kann es weitere zu berücksichtigende Elemente geben.

5.4 Aseptische Arbeitsbereiche

5.4.1 Allgemeines

Für die mit der aseptischen Herstellung verbundenen Tätigkeiten müssen aseptische Arbeitsbereiche definiert werden.

ANMERKUNG 1 Weiterführende Leitlinien für die aseptischen Arbeitsbereiche finden sich in Anhang C.

ANMERKUNG 2 Weiterführende Leitlinien für die Klassifizierung von Reinräumen sind in Anhang D aufgeführt.

5.4.2 Kritischer Verarbeitungsbereich

Der kritische Verarbeitungsbereich muss so abgegrenzt sein und betrieben werden, dass die in ISO 14644-1:2015 angeführten Bedingungen für Klasse 5 eingehalten werden.

ANMERKUNG 1 Der vorliegende Teil von ISO 13408 bezieht sich auf die Klassifizierung nach ISO 14644-1.

ANMERKUNG 2 Beispiele für Tätigkeiten, die in einem kritischen Verarbeitungsbereich ausgeführt werden, sind:

a) aseptische Montage des Abfüllgerätes;

b) aseptische Anschlüsse;

c) aseptisches Zubereiten und Mischen;

d) Bereitstellung und Beförderung von sterilisierten Primärpackmitteln;

e) aseptisches Abfüllen, Verschließen mit Stopfen, Überführung in offenen oder teilweise mit Stopfen verschlossenen Behältern, einschließlich Eingriffen;

f) Umgebungsüberwachung.

ANMERKUNG 3 Wenn SD-Module zur Abgrenzung von kritischen Verarbeitungsbereichen verwendet werden, gelten ISO 13408-6 und/oder ISO 14644-7.

5.4.3 Direkte unterstützende Bereiche

Ein kritischer Verarbeitungsbereich muss über einen direkten unterstützenden Bereich verfügen, der mindestens einer Umgebung der Klasse 7 nach ISO 14644-1:2015 entspricht, um eine Kontamination des kritischen Verarbeitungsbereiches zu verhindern.

Im Fall eines Isolatorensystems oder ähnlichen SD-Moduls muss die notwendige Klasse für die umliegende Umgebung durch eine Risikobeurteilung bestimmt werden. Üblicherweise wird auf der Grundlage der Anwendung des Isolatorensystems Klasse 8 nach ISO 14644-1:2015 oder besser angewendet. Besondere Überlegungen in Bezug auf den Raum (umliegende Umgebung) gelten für Unterdruckisolatorensysteme (siehe ISO 13408-6).

ANMERKUNG Beispiele für Tätigkeiten, die üblicherweise in einem direkten unterstützenden Bereich ausgeführt werden, sind:

a) Transport und Vorbereitung von verpackten Materialien für das Einbringen in den kritischen Verarbeitungsbereich;

b) Vorbereitung von Bedienungspersonal für Eingriffe in den kritischen Verarbeitungsbereich (z. B. Desinfektion von Handschuhen, Bereitstellung von Werkzeugen).

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

5.4.4 Indirekte unterstützende Bereiche

Indirekte unterstützende Bereiche innerhalb des APA müssen abgegrenzt sein und die direkten unterstützenden Reinen Bereiche schützen. Der erforderliche Reinheitsgrad hängt vom ausgewählten Abgrenzungsmechanismus ab.

ANMERKUNG 1 Üblicherweise wird ein Reiner Bereich, der der Klasse 8 nach ISO 14644-1:2015 entspricht, bereitgestellt.

ANMERKUNG 2 Beispiele für Tätigkeiten, die üblicherweise in einem indirekten unterstützenden Bereich ausgeführt werden, sind:

a) Vorbereitung von zu filtrierenden Produktlösungen;

b) Montage der gereinigten, zu sterilisierenden Ausrüstung;

c) Reinigung der Ausrüstung.

6 Risikobasierter Ansatz bei Design, Entwicklung und Risikomanagement des Verfahrens

6.1 Allgemeines

Die Inputs, einschließlich der Produkteigenschaften, für das Design des aseptischen Verfahrens müssen dokumentiert werden.

Bei der Festlegung eines aseptischen Verfahrens muss eine formelle, risikobasierte Verfahrensweise für Design und Entwicklung verwendet werden.

Die für Design, Entwicklung und Risikomanagement angewendete Verfahrensweise muss

— alle Kernelemente eines aseptischen Verfahrens (siehe 5.3) berücksichtigen;

— eine dokumentierte Analyse des Kontaminationsrisikos beinhalten.

Die Spezifizierung eines jeden Elements des aseptischen Verfahrens muss verifizierbare Leistungskriterien beinhalten, für die während der Designqualifizierung ein objektiver Nachweis erzeugt werden kann.

Der Designoutput muss

— die Prozessparameter für das aseptische Verfahren definieren;

— Kontrollen für die in der Risikoanalyse identifizierten Risiken benennen;

— die Grundlage für die Entwicklung der Kontaminationskontrollstrategie (siehe 7.1) liefern.

Die Strategie für die Designqualifizierung muss für jedes Verfahrenselement unter Verwendung eines risikobasierten Ansatzes geplant werden.

ANMERKUNG 1 Bei einem risikobasierten Ansatz wird davon ausgegangen, dass in einem Design Risiken vorhanden sind. Diese werden identifiziert und charakterisiert, Strategien zu ihrer Beseitigung oder Minderung werden implementiert, und es wird geprüft, ob diese Strategien die erwartete Risikominderung/-beseitigung erbringen.

ANMERKUNG 2 Dies ist auch als Quality-by-Design-(QbD-)Ansatz bekannt. Dabei geht es darum, den Einfluss des Verfahrensdesigns und der Ausrüstungskonstruktion auf die Qualitätsattribute des Produkts bereits proaktiv während der Designphase zu berücksichtigen.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Neue Technologien sollten regelmäßig in Erwägung gezogen und hinsichtlich ihres Potentials zur Minderung der Produkt- und Verfahrensrisiken bewertet werden.

Qualitätssicherung und damit einhergehend Patientensicherheit werden gesteigert, wenn QbD-Prinzipien, prozessanalytische Technologien (PAT) und Echtzeitprüfungen (durch die die Qualität des Endprodukts basierend auf während des Herstellungsprozesses gesammelten Informationen sichergestellt wird) zusammen mit fundierter Kenntnis des Produkts und einem tiefgreifenden Verständnis der Herstellungsprozesse berücksichtigt werden und im Rahmen eines robusten Qualitätsrisikomanagements integriert und kontrolliert werden.

Die Verwendung von PAT muss während der und für die Inputs und Outputs des Herstellungsverfahrens berücksichtigt werden. Prozessanalytische Technologien sind durch drei miteinander zusammenhängende Elemente gekennzeichnet: Kontinuität, automatische Steuerung und Überwachung. Prozessanalytische Technologien umfassen unter anderem Folgendes:

a) Thermometrie und Druckmessung eines kontinuierlichen Sterilisators;

b) kontinuierliche Überwachung von Partikeln in der Umgebung;

c) kontinuierliche Überwachung von luftgetragenen Mikroorganismen in der Umgebung;

d) automatische Integritätsprüfung von Filtern.

Bei Herstellungsverfahren mit hoher Kontinuität kann mikrobielle Kontamination durch regelmäßige oder kontinuierliche Messungen schneller festgestellt werden.

Echtzeitprüfungen können eine verbesserte Qualitätssicherung von Produkten bieten und sollten in Betracht gezogen werden. Unter Umständen liefern Echtzeitprüfungen eine Begründung für die schnellere Freigabe eines Produkts.

Ein Masterplan für Echtzeitprüfungen muss in Übereinstimmung mit einem geeigneten Qualitätssystem und Qualitätsrisikomanagement für Arzneimittel/Produkte für die Gesundheitsfürsorge entwickelt werden. Kontrollstrategien, Ausbildungsprogramme und Validierungsprogramme usw. müssen implementiert werden. Wenn Echtzeitprüfungen implementiert werden, müssen die folgenden Anforderungen gelten:

1) Echtzeitprüfungen müssen geplant und dokumentiert werden;

2) prozessanalytische Technologien (PAT) müssen im Rahmen des Herstellungsverfahrens eingeführt werden;

3) die Kalibrier- und Kontrollanforderungen für PAT-Geräte, die bei Echtzeitprüfungen verwendet werden, sollten begründet werden.

ANMERKUNG 3 Siehe EU GMP ANHANG 17.

ANMERKUNG 4 Eine verbesserte Sicherstellung der Sterilität führt zu größerem Vertrauen in die Patientensicherheit. Es ist jedoch nicht möglich, Sterilität zu messen, da es nicht möglich ist, das Nichtvorhandensein eines Mikroorganismus nachzuweisen. Ein fortschrittliches System der aseptischen Herstellung, bei dem hinsichtlich Verfahrensdesign, mikrobiologischer Kontaminationskontrolle und Risikomanagement ein robuster risikobasierter Ansatz verfolgt wird, könnte es rechtfertigen, bei einer Aufsichtsbehörde die Möglichkeit einer parametrischen Freigabe des durch dieses Verfahren hergestellten Produkts anzufragen. Beispielsweise könnte bei einem automatisierten Verfahren, das in einem Isolatorensystem durchgeführt wird, in dem im kritischen Verarbeitungsbereich keine Eingriffe durch Bedienpersonal stattfinden und in dem es eine kontinuierliche Überwachung der kritischen Kontrollparameter sowie der nicht lebensfähigen und lebensfähigen Partikel für jede Produktcharge gibt, sodass ein nicht der Spezifikation entsprechendes Ergebnis schnell festgestellt werden kann, die parametrische Freigabe des Endprodukts in Erwägung gezogen werden, da die verwendeten Technologien eine größere Sicherstellung der Sterilität und damit eine höhere Patientensicherheit als die konventionelle aseptische Herstellung im Reinraum bieten.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

6.2 Verfahrensdesign

Der Input für das Verfahrensdesign muss eine vollständige Beschreibung des herzustellenden Produkts, ggf. einschließlich besonderer Handhabungs- und Vorsichtsmaßnahmen, umfassen.

ANMERKUNG Der wichtigste Aspekt bei der Festlegung der Strategie und des Designs eines aseptischen Verfahrens ist ein umfassendes Verständnis des herzustellenden Produkts.

Das Herstellungsverfahren muss von den Ausgangsmaterialien und Bestandteilen bis hin zur aseptischen Endverpackung definiert werden. Die Handhabungs- und Bearbeitungsschritte im Herstellungsverfahren müssen festgelegt werden. Der Einsatz manueller oder automatisierter Handhabung muss auf der Grundlage einer dokumentierten Risikobeurteilung bewertet werden.

BEISPIEL Hochsensibilisierende Materialien, hochwirksame Materialien, Viren oder Radiopharmazeutika.

Die Gesamtdauer jeder Grundoperation der aseptischen Herstellung muss auf ein festgelegtes Maximum begrenzt werden und, wo möglich, muss diese Dauer auf ein Mindestmaß verringert werden. Beispiele hierfür sind unter anderem:

a) Standzeit von Stammzubereitungen vor der Sterilfiltration (falls zutreffend);

b) Standzeit von sterilisierten Bestandteilen vor der Verwendung;

c) Abfüllen oder aseptische Montage;

d) Standzeit von sterilen Stammzubereitungen vor dem Abfüllen;

e) Waschen und Sterilisieren von Bestandteilen;

f) Verweildauer von sterilisierten Behältern und Verschlüssen im kritischen Verarbeitungsbereich (einschließlich Abfüllung) vor dem Verschließen.

6.3 Risikobeurteilung

Es müssen Risikobeurteilungsmethoden ausgewählt werden, die für das zu beurteilende Element geeignet sind.

Vor der Durchführung von Risikobeurteilungen müssen Kriterien für die Annehmbarkeit von Risiken bestimmt werden.

ANMERKUNG 1 ISO 14971 bzw. ICH Q9 enthalten Leitlinien für das Design von Risikobeurteilungen.

Zur Vereinfachung kann ein aseptisches Verfahren in seine einzelnen Blöcke oder Arbeitsabläufe (wie etwa Produktüberführung, Abfüllung, Gefriertrocknung usw.) unterteilt werden, wobei jeder Block einzeln einer Risikobeurteilung unterzogen wird. Diese Risikobeurteilungen können aggregiert werden, um das Risikoprofil der gesamten aseptischen Arbeitsabläufe zu bewerten.

ANMERKUNG 2 Weitere Einzelheiten können Anhang B entnommen werden.

6.4 Identifizierung von kritischen Kontrollpunkten und Prozessparametern

Kritische Kontrollpunkte müssen identifiziert und ihre Grenzwerte müssen während des Designprozesses spezifiziert und durch die Risikobeurteilung bestätigt werden. Die kritischen Kontrollpunkte müssen als ein Output des Designprozesses dokumentiert werden.

ANMERKUNG Kritische Kontrollpunkte sind Aspekte der aseptischen Herstellung, die eine Gefährdung durch ein definiertes Risiko für den erfolgreichen Abschluss des Verfahrens darstellen, und befinden sich oft dort, wo eine mikrobiolo-

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

gische Kontamination des Produkts stattfinden kann, z. B. wenn das Produkt oder Bestandteile der Primärverpackung der Umgebung und/oder Eingriffen durch das Personal ausgesetzt sind. Ein kritischer Kontrollpunkt beinhaltet einen Grenzwert, der auf einen Kontrollpunkt, der zur Kontrolle der Gefährdung dient, angewandt wird, und es wird eine Überwachung eingerichtet, um sicherzustellen, dass der Grenzwert eingehalten wird.

Im Verfahrensdesign muss berücksichtigt werden, wie kritische Kontrollpunkte überwacht werden und wie die Datenanalyse ermöglicht wird (siehe 8.3.2).

Die Bewertung der kritischen Kontrollpunkte für Sterilität muss für jedes Verfahren einzeln durchgeführt werden, sodass das End- oder Zwischenprodukt in das nächste Verfahren exportiert werden kann.

Die kritischen Prozessparameter (CPP, en: critical process parameters) und Qualitätsmerkmale eines Verfahrens sollten verstanden und bei jedem Herstellungsschritt bewertet werden, um die Produktsterilität sicherzustellen. Der Einfluss eines jeden Parameters auf die Qualitätsmerkmale sollte bewertet werden, um die mit der Sterilität zusammenhängenden kritischen Prozessparameter zu bestimmen.

6.5 Handhabung und Verarbeitung

Automatisierte Verfahren müssen, wo praktisch möglich, implementiert werden, da diese Systeme bestimmte Vorteile, wie etwa größere Zuverlässigkeit, ein geringeres Risiko menschlicher Fehler, Bediensicherheit und verbesserte Produktqualität, bieten.

Verfahren der Produkthandhabung müssen so ausgelegt sein, dass die Freisetzung von Partikeln minimiert wird und sichergestellt ist, dass die Erstluft nicht kontaminiert wird, bevor sie mit exponierten Produkten in Berührung kommt.

ANMERKUNG Erstluft ist die Luft, die aus den HEPA-/ULPA-Filtern der Luftzufuhr austritt. Erstluft wird gewöhnlich durch die Gitter von Luftverteilern verteilt und kommt als Erstes mit einer Oberfläche in Berührung, ohne auf dem Weg irgendeine andere Oberfläche berührt zu haben.

6.6 Umgang mit Umgebung und Luft

Die Herstellungsumgebung muss nach ISO 14644-4 gestaltet sein, so installiert und zertifiziert sein, dass die Anforderungen an Reinräume und Reine Bereiche aus ISO 14644-1 durchgängig erfüllt werden, und, sofern nichts anderes gerechtfertigt ist, strenge mikrobiologische Kontaminationskontrollen bestehen.

Zur Sicherstellung einer aseptischen Herstellungsumgebung müssen Umgebungskontrollen und Überwachungsprogramme eingeführt werden.

ANMERKUNG 1 ISO 14644-2 und ISO 14644-3 können angewandt werden.

ANMERKUNG 2 Weiterführende Leitlinien für die Klassifizierung von Reinräumen sind in Anhang D aufgeführt.

Der Designprozess für die Herstellungsumgebung muss Folgendes berücksichtigen:

a) Anordnung der APA, einschließlich:

   1. physische Merkmale des geschlossenen Raums/der geschlossenen Räume
   2. Abgrenzung aller Reinen Bereiche
   3. Abgrenzung der Arbeitsabläufe (d. h. Vorbereitung der Bestandteile, Vorbereitung des Produkts, Abfüllung usw.)

b) Anforderungen an den Umgang mit Luft im APA, einschließlich:

   1. Luftströmungsgeschwindigkeiten

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

2. Druckdifferenzen (wenn angemessen)
3. Luftströmungsprofil(e)
4. Temperatur und Luftfeuchte

c) Überwachung von Partikeln und Mikroorganismen;

d) Einbringen und Entnahme von Betriebsmedien;

e) Einbringen und Entnahme von Materialien;

f) Reinigung und Desinfektion;

g) Bekleidung und Ankleideverfahren für das Personal;

h) Zugang zwecks Wartung und Instandhaltung.

ANMERKUNG 3 Das Personal gilt in einer aseptischen Herstellungsumgebung als die größte Kontaminationsquelle. Die Verwendung von Barrieretechnologien, die das Personal ausschließen, wie etwa Isolatoren und RABS, ist ein wirksames Mittel zur Senkung des Kontaminationsrisikos. Isolatorensysteme können sich in einer Hintergrundumgebung einer niedrigeren Klasse befinden (siehe 5.4.3 und ISO 13408-6).

6.7 Materialien

6.7.1 Oberflächen innerhalb einer aseptischen Herstellungsumgebung müssen:

a) glatt und undurchlässig sein (einschließlich der Verbindungsteile, z. B. Schalter, Steckdosen usw.);

b) strapazierfähig und robust sein und die Erzeugung von Partikeln minimieren;

c) leicht zugänglich und einfach zu reinigen sein, mit minimalen Vorsprüngen oder Vertiefungen;

d) der Einwirkung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln standhalten.

6.7.2 Das Design muss Werkstoffe vorsehen, die das Personal gegebenenfalls vor Kontakt mit gefährlichen Stoffen (z. B. Strahlung) schützen.

ANMERKUNG Zum Schutz des Personals vor gefährlichen Stoffen können Barrieresysteme, zum Beispiel Isolatorensysteme, verwendet werden.

6.8 Personal

6.8.1 Allgemeines

Eingriffe durch Bedienpersonal können Teil der aseptischen Herstellung sein und müssen zusammen mit den Anforderungen an die Ausrüstung und deren räumliche Anordnung sowie den Anforderungen an die Reinraumkleidung nach einem risikobasierten Ansatz gestaltet werden.

Eingriffe durch das Bedienpersonal müssen als kritische Kontrollpunkte identifiziert, analysiert und dokumentiert werden (siehe 6.4 und 8.2.2).

Die Dokumentation der Eingriffe durch Bedienpersonal, der kritischen Kontrollpunkte und der verbundenen Risiken und Kontrollen muss die Grundlage für die erforderlichen Programme zur Bedienerausbildung und -qualifizierung bilden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

6.8.2 Ausbildung

Das Bedienpersonal muss ausgebildet sein und muss über das Wissen und die Fähigkeiten verfügen, die für eine kompetente Ausführung seiner Aufgaben erforderlich sind. Die Ausbildungsziele und die Ergebnisbeurteilung müssen vor Beginn des Ausbildungsprogramms dokumentiert werden. Zu den Ausbildungsbereichen können gehören:

a) gute Herstellungspraxis;

b) grundlegende Mikrobiologie und aseptische Technik;

c) spezifische Arbeitsanweisungen;

d) spezifische Anforderungen an die Handhabung;

e) Bedienung der Ausrüstung;

f) Hygieneregeln;

g) Kontaminationskontrolle;

h) Anforderungen an die Bekleidung.

Die Ausbildung muss dokumentiert werden. Auffrischungsschulungen müssen in festgelegten Abständen oder bei einer Änderung des Verfahrens durchgeführt werden.

Die erfolgreiche Teilnahme am Ausbildungsprogramm muss zu einer Qualifizierung des Bedienpersonals führen. Es muss eine Zertifizierung ausgestellt werden und in festgelegten Abständen muss eine Neuqualifizierung stattfinden. Wenn unerwünschte Ereignisse auftreten, können zusätzliche oder häufigere Neuqualifizierungen des mit dem Verfahren befassten Personals erforderlich sein.

ANMERKUNG 1 Der Einsatz von Personalmonitoring, automatischer Datenerfassung und Analytik zur Feststellung sich verschlechternder Leistungstrends kann das Risiko eines Bedienfehlers verringern.

ANMERKUNG 2 Der Einsatz von Simulationsszenarien oder Virtueller Realität kann ein nützliches Mittel bei der Ausbildung des Bedienpersonals darstellen.

ANMERKUNG 3 Die Durchführung eines neu entwickelten aseptischen Verfahrens oder Verfahrensschrittes kann ein zusätzliches Ausbildungsprogramm erfordern.

ANMERKUNG 4 Üblicherweise gehört zur Zertifizierung von Bedienpersonal die jährliche erfolgreiche Teilnahme an einer Verfahrenssimulation für die aseptische Herstellung.

6.8.3 Reinraumbekleidungssystem

Das Reinraumbekleidungssystem muss so ausgelegt sein, dass das Risiko einer Kontamination minimiert wird, basierend auf einer Bewertung der spezifischen in der aseptischen Umgebung auszuführenden Eingriffe und unter Berücksichtigung des Vorhandenseins von Barrieretechnologien und der Klassifizierung der aseptischen Herstellungsumgebung(en).

Das Reinraumbekleidungssystem muss detailliert, einschließlich aller notwendigen Kleidungsstücke und Zubehörteile, in einer Spezifikation für das Reinraumbekleidungssystem beschrieben werden.

Wenn es während der risikobasierten Verfahrensentwicklung so bestimmt wurde, muss die Spezifikation für das Reinraumbekleidungssystem um eine detaillierte Beschreibung der An- und Auskleideschritte, einschließlich jeglicher erforderlichen Desinfektionsschritte, ergänzt werden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

ANMERKUNG 1 Der Vorgang des Auskleidens kann wichtig sein, um das Bedienpersonal und die Umgebung vor einer Kontamination durch potentielle oder bekannte Gefährdungen, z. B. chemische und biologische Gefährdungen, zu schützen.

Eine Risikoanalyse, die sich mit der Gebrauchstauglichkeit des Reinraumbekleidungssystems hinsichtlich der An- und Auskleideschritte, einschließlich der aseptischen Bereitstellung verpackter steriler Kleidungsstücke und der erforderlichen Desinfektionsschritte, befasst, muss durchgeführt werden.

Systeme für sterile Reinraumbekleidung und ihre Verwendung müssen qualifiziert werden, um nachzuweisen, dass sie die Erwartungen für die vorgesehene Verwendung erfüllen und dass die mit dem Reinraumbekleidungssystem verbundenen identifizierten Risikokontrollen implementiert wurden und wirksam sind. Die Qualifizierung muss Folgendes enthalten:

— das Design des Reinraumbekleidungssystems, einschließlich der Materialien und der Gebrauchstauglichkeit;

— ggf. die aseptischen An- und Auskleideschritte, einschließlich der erforderlichen Umkleideräume;

— Desinfektion und aseptische Entfernung von Sterilbarrieresystemen;

— das gesamte Personal, das in den kritischen Bereichen arbeitet.

ANMERKUNG 2 Weiterführende Leitlinien hinsichtlich der Umsetzung der Qualifizierung eines Reinraumbekleidungssystems stehen in Anhang G zur Verfügung.

Ein separates Qualifizierungsprogramm muss für Wasch-, Reinigungs- und ggf. Resterilisationsverfahren von wiederverwendbaren Kleidungsstücken definiert werden, um sicherzustellen, dass:

a) die minimalen Leistungsmerkmale der Kleidungsstücke erhalten bleiben;

b) bei dem Verfahren die festgelegten Anweisungen befolgt werden;

c) das Verfahren wiederholbar ist;

d) die identifizierten Risiken unter Kontrolle sind und die Risikokontrollen wirksam sind.

Die Beschreibung der Reinraumbekleidungssysteme, An- und Auskleideschritte und der damit verbundenen Risiken, Kontrollen und Qualifizierungs-/Requalifizierungsanforderungen muss in der Kontaminationskontrollstrategie dokumentiert werden (siehe Abschnitt 7).

6.8.4 Gesundheit

Personal, das zur Arbeit in einem Reinraum oder einer kontrollierten Umgebung eingeteilt ist, muss das Management über alle Gesundheitsprobleme informieren, die potentiell die Produktqualität beeinträchtigen oder die Umgebung, in der die aseptische Herstellung stattfindet, kontaminieren. Diese umfassen unter anderem:

a) Fieber;

b) Husten;

c) Atemwegserkrankungen;

d) Magen-Darm-Beschwerden;

e) Ekzeme;

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

f) Hautausschläge;

g) Sonnenbrand;

h) Nasen- und Augeninfektionen.

Das Management muss entscheiden, ob die Person an der aseptischen Herstellung teilnimmt oder die kontrollierte Umgebung betritt.

6.8.5 Wartungspersonal

Das Wartungspersonal muss so geschult werden, dass ein Verständnis der grundlegenden Anforderungen der guten Herstellungspraxis und guten Hygieneverfahren, die für die aseptische Herstellung erforderlich sind, vorhanden ist. Kompetenzqualifizierung gilt für das gesamte Personal, das den kritischen Verarbeitungsbereich oder den angrenzenden Reinraum betritt, wenn diese sich im routinemäßigen Herstellungsablauf, einschließlich Ruhezustand, befinden.

ANMERKUNG Dies gilt nicht bei Shut-Down-Bedingungen.

6.9 Ausrüstung für die aseptische Herstellung

6.9.1 Allgemeines

Die Ausrüstung für die aseptische Herstellung muss für die vorgesehene Verwendung geeignet sein und darf nur minimale Eingriffe durch das Bedienpersonal erfordern. Sie muss so ausgelegt, hergestellt und qualifiziert sein, dass die Aufrechterhaltung der aseptischen Herstellungsbedingungen sichergestellt ist.

Die Ausrüstung oder Ausrüstungsteile im kritischen Verarbeitungsbereich muss/müssen

— in der Lage sein, sterilisiert und aseptisch zusammengesetzt zu werden oder vor dem Beginn der aseptischen Herstellung oberflächendesinfiziert zu werden (Teile mit Produktberührung müssen steril sein);

— mit der kleinstmöglichen Anzahl von Verbindungen einfach zusammenzusetzen sein.

Die Ausrüstung muss so ausgelegt sein, dass menschliche Eingriffe während der aseptischen Herstellung minimiert oder ausgeschlossen werden und wo möglich eine physische Barriere besteht, die das mit der aseptischen Herstellung befasste Bedienpersonal von den sterilen Produkten und Bestandteilen abtrennt.

Die Kalibrieranforderungen an die Ausrüstung müssen dokumentiert werden. Die Konstruktion der Ausrüstung muss die Anforderungen an die Instandhaltung und die Notwendigkeit von Anpassungen während des laufenden Verfahrens auf ein Mindestmaß begrenzen.

6.9.2 Automatisierte Verfahren und Robotik

Automatisierte Herstellungsmaschinen einschließlich Roboter müssen gereinigt und desinfiziert werden können. Sie müssen so ausgelegt sein, dass eine Freisetzung von Partikeln minimiert oder vorzugsweise verhindert wird. Für automatisierte Herstellungsmaschinen müssen ausreichende Sicherheitsvorkehrungen bestehen, um versehentliche oder unerlaubte Änderungen des vorgesehenen Verfahrens zu verhindern, und diese Vorkehrungen müssen dokumentiert werden. Der Betrieb programmierbarer automatisierter Herstellungsmaschinen muss anhand der Verfahrensdesignspezifikation verifiziert werden. Designspezifikationen müssen die Zugänglichkeit für Wartung und Instandhaltung berücksichtigen.

ANMERKUNG Weiterführende Leitlinien zu geschlossenen Systemen und Robotik finden sich in Anhang F.

6.9.3 Systeme für den Einmalgebrauch und Verbindungsvorrichtungen

Für den Einmalgebrauch vorgesehene Systeme der aseptischen Herstellung müssen so ausgelegt sein, dass die Produktherstellungsanforderungen erfüllt werden und die Sterilität aufrechterhalten bleibt. Bei

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

der Bestimmung der besten Lösung für eine gegebene Anwendung spielen eine Reihe von Faktoren eine Rolle, etwa das zu verarbeitende Fluid, die gewählten Leitungen, die Durchflussanforderungen und der zur Verfügung stehende Raum für eine geeignete Zusammensetzungsumgebung, ein geeignetes SIP-System und eine geeignete Schweißausrüstung für die Leitungen. Beim Design von Systemen zum Einmalgebrauch müssen die Lagerung des Systems vor seinem Einsatz, die Haltbarkeitsdauer und die unterschiedlichen Komponentengrößen berücksichtigt werden.

Systeme zum Einmalgebrauch müssen mit dem Produkt kompatibel sein. Wenn ein System zum Einmalgebrauch als geschlossenes System oder Behälter dienen soll, muss seine Integrität validiert werden, einschließlich der Integrität aller sterilen Anschlüsse und Leitungen. Die Verifizierung der Integrität der einzelnen Bestandteile eines Systems zum Einmalgebrauch muss nach einem risikobasierten Ansatz erfolgen. Die Systeme müssen vor der Verwendung mindestens einer Sichtprüfung auf Integritätsverlust (z. B. Risse, Einrisse, Kontamination) unterzogen werden.

6.9.4 Zusatzausrüstung und Versorgungseinrichtungen

Rohre, Leitungskanäle und andere Versorgungseinrichtungen müssen so eingebaut werden, dass keine Aussparungen, nicht abgedichtete Öffnungen oder schwer zu reinigende Oberflächen entstehen.

Rohre, Leitungen und Kabel sind nach Möglichkeit in außenliegenden Anschlussbereichen oder Leitungskanälen zu führen. Netzanschlüsse, Zapfhähne und Anschlüsse müssen so ausgelegt und installiert sein, dass eine regelmäßige Reinigung erleichtert und die Ansammlung von Verunreinigungen innerhalb oder hinter Abdeckungen vermieden wird. Wenn Schutzgehäuse oder -abdeckungen nicht vermieden werden können (zum Beispiel bei Schalttafeln von Geräten), müssen diese so abgedichtet werden, dass eine Kontamination der Herstellungsumgebung verhindert wird, und sie dürfen nur geöffnet werden, wenn das Produkt gerade nicht produziert wird.

Zusatzausrüstung muss gereinigt und desinfiziert werden, bevor sie in die Herstellungsumgebung eingebracht wird.

ANMERKUNG Eine bewährte Vorgehensweise besteht darin, die Zusatzausrüstung im Arbeitsbereich zu lagern, anstatt sie hinein- und hinauszubewegen. Ein Abdecken der Ausrüstung während der Lagerung verhindert Kontaminationen und eine potentielle zusätzliche Reinigung.

In kritischen Verarbeitungsbereichen und direkten unterstützenden Bereichen dürfen sich keine Spülen und Abläufe befinden. Wenn an der Prozessausrüstung Abläufe angebracht sind, muss eine geeignete Rückflusssicherung eingebaut werden. In anderen Bereichen müssen Spülen und Abläufe für die Desinfektion geeignet sein und zwischen der Maschine oder Spüle und den Abläufen müssen freie Ausläufe angebracht werden, um eine Rückkontamination zu verhindern. Bodenabläufe in indirekten unterstützenden Bereichen müssen für die Desinfektion geeignet und mit Geruchsverschlüssen oder Sperrwasser ausgestattet bzw. bei Nichtgebrauch verschlossen sein.

Wenn das Abspülen eines geschlossenen Systems erforderlich ist (beispielsweise bei der Herstellung von Zytotoxika), muss die Abtrennung und Entsorgung des kontaminierten Abwassers berücksichtigt werden.

6.10 Bestandteile

6.10.1 Allgemeines

Alle Bestandteile müssen über schriftliche Spezifikationen verfügen, in denen Annahmekriterien, ggf. einschließlich Bioburden oder Sterilität, Endotoxinen und Verpackung, aufgeführt sind. Alle Bestandteile müssen so gehandhabt und gelagert werden, dass Beschädigungen, Kontaminationen oder eine falsche Identifizierung verhindert werden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

6.10.2 Integritätsprüfung

Wenn Bestandteile verpackt werden, um in den APA eingebracht zu werden und um verschiedene Bereiche des APA zu durchlaufen, muss die Verpackungsintegrität für die vorgesehene Verwendung geeignet sein. Ein risikobasierter Ansatz für die Integritätsprüfung muss definiert werden. Die Prüfverfahren, die Prüfhäufigkeit und die Annahmekriterien müssen festgelegt werden.

6.11 Produkt

6.11.1 Containment

Für Produkte, die eine Gefährdung des Bedienpersonals oder anderer Produkte darstellen, müssen Containmentstrategien gelten, deren Gestaltung auf einem risikobasierten Ansatz beruht und die dokumentiert werden. Siehe auch 6.12.2 und 6.12.3. Das Verfahrensdesign und die Risikobeurteilung müssen mindestens Folgendes berücksichtigen:

a) Gefährdungsart (z. B. radiologisch, korrosiv, karzinogen, virologisch);

b) Expositionsweg (z. B. Einatmung, Hautkontakt);

c) Expositionsdosis;

d) Handhabung und Manipulierung;

e) Verpackung;

f) versehentliche Freisetzungen (d. h. Umgang mit verschütteten/ausgelaufenen Substanzen).

Es müssen Strategien hinsichtlich der Deaktivierung und/oder Beseitigung von Rückständen gefährlicher Produkte aus dem aseptischen Arbeitsbereich nach Abschluss des Verfahrens entwickelt werden.

6.11.2 Verfahren für die aseptische Endverpackung

Behälter und Verschlüsse müssen steril und gegebenenfalls nicht-pyrogen sein. Versiegelungshilfen wie etwa Silikon müssen steril und mit dem Produkt kompatibel sein.

Behälter und ihre Verschlüsse müssen die Qualität des Produkts während dessen gesamter Haltbarkeitsdauer aufrechterhalten. Die Eignung des Behälter-Verschluss-Systems muss nachgewiesen werden, und seine Integrität muss nach einer dokumentierten Vorgehensweise, die die gesamte Haltbarkeitsdauer des Produkts berücksichtigt, validiert und verifiziert werden.

BEISPIEL Beispiele für Verfahren zur Integritätsprüfung von Behältern und Verschlüssen sind Tauchprüfungen, Prüfungen auf mikrobiologische Belastung, Blasenprüfungen, Vakuumprüfungen, Farbeindringprüfungen, Prüfungen auf elektrische Leitfähigkeit, Spurengasdichtheitsprüfungen.

ANMERKUNG Die Eignung kann durch Entwicklungsdaten, die beispielsweise Bestandteilspezifikationen und -toleranzen betreffen, nachgewiesen werden.

6.12 Bewegungsmanagement

6.12.1 Containment

Ausgehend von den Gefährdungen durch den jeweiligen Arbeitsschritt der aseptischen Herstellung müssen unter Verwendung eines risikobasierten Ansatzes Containmentbereiche eingerichtet werden. Wenn der Schutz des Bedienpersonals ein zentrales Anliegen darstellt, können primäre und sekundäre Containmentbereiche sinnvoll sein, die dafür ausgelegt sind, das Produkt und das Bedienpersonal vor Kontaminationen zu schützen.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Das Containmentdesign muss das Containment von Produktrückständen und die potentielle Exposition des Personals während des gesamten Verfahrens, einschließlich der Bereichsreinigung und Ausrüstungswartung (d. h. Austausch kontaminierter Filter), berücksichtigen.

Überführungssysteme, einschließlich manueller Systeme, müssen so ausgelegt sein, dass der aseptische Arbeitsbereich vor dem Eindringen von Kontaminationen geschützt wird und dass bei der Herstellung gefährlicher Produkte zudem das Austreten von Kontaminationen verhindert wird. Gegenstände, die von einem niedriger klassifizierten Bereich in einen höher klassifizierten Bereich überführt werden, müssen durch Biodekontamination auf einen Reinheitsgrad gebracht werden, der mindestens dem der Umgebung, in die die Gegenstände eingebracht werden sollen, entspricht.

6.12.2 Kreuzkontamination

Separationsstrategien wie physische Barrieren, aerodynamische Barrieren, räumliche Aufteilung und Zeit müssen angewandt werden, um das Risiko einer Kreuzkontamination des Produkts sowie einer mikrobiologischen Kontamination zu minimieren. Sie müssen nach einem risikobasierten Ansatz konzipiert werden. Luftströme und Druckkaskaden müssen so ausgelegt werden, dass luftübertragene Kontaminationen beseitigt werden oder von einem höher klassifizierten Bereich in einen niedriger klassifizierten Bereich geleitet werden. Wenn der Schutz des Personals ein zentrales Anliegen darstellt, können Luftströme und Druckkaskaden so ausgelegt werden, dass das Austreten von Kontaminationen in einen niedriger klassifizierten Bereich hinein verhindert wird.

Verfahrensspezifische Reinigungs- und Desinfektionsstrategien müssen dokumentiert werden.

Bei dem aseptischen Verfahrensdesign muss das Vorhandensein von Produkt-, Bestandteil- und Reinigungs- und Desinfektionsmittelrückständen während und nach einem aseptischen Arbeitsschritt berücksichtigt werden, und es müssen Strategien zur Begrenzung von ggf. vorhandenen Rückständen auf ein annehmbares Niveau vorgesehen sein.

6.12.3 Einbringen von Gegenständen

Gegenstände dürfen nur in Übereinstimmung mit den geplanten Vorkehrungen in den aseptischen Arbeitsbereich eingebracht werden. Gegenstände, die in die kontrollierte Umgebung eingebracht werden, müssen einen für die kontrollierte Umgebung geeigneten Reinheitsgrad aufweisen. Protokolle zum Einbringen von Gegenständen müssen validiert werden. Bei der Gestaltung der Protokolle muss mindestens Folgendes berücksichtigt werden:

a) Anordnung der Gegenstände und Beladungsmuster (zum Ausschließen einer Verdeckung von Oberflächen);

b) Biodekontamination von Oberflächen (d. h. manuell vs. automatisiert);

c) Abtrennung der Umgebung;

d) Reinigungs- und Desinfektionsmittelrückstände;

e) Ergonomie des Überführungssystems;

f) Verpackung der Gegenstände.

Eine mehrschichtige Verpackung kann verwendet werden, um eine Umgebungsbarriere/Umgebungsabtrennung während des Einbringens der Gegenstände zu schaffen. Die Verwendung von mehrschichtigen Verpackungen kann eine Biodekontamination der Oberflächen beim Überführungsvorgang unnötig machen, muss jedoch spezifiziert und validiert werden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

6.12.4 Entnahme

Produkte und Materialien dürfen nur in Übereinstimmung mit den geplanten Vorkehrungen aus dem aseptischen Arbeitsbereich entfernt werden. Entnahmeprotokolle müssen validiert werden, um zu bestätigen, dass die Qualität des APA nicht beeinträchtigt wird.

6.12.5 Abfallmanagement

Abfallmaterial muss von den Bestandteilen und Produkten getrennt werden, um eine Kreuzkontamination oder eine versehentliche Verwendung zu verhindern. Abfallmaterial muss den aseptischen Arbeitsbereich auf einem anderen Weg als das Endprodukt verlassen, oder es muss vom Endprodukt physisch getrennt und klar als Abfall gekennzeichnet sein, wenn derselbe Ausgangsweg genutzt wird.

Der Umgang mit Abfallmaterial muss so geregelt werden, dass Unordnung im aseptischen Arbeitsbereich verhindert wird.

Bei der Verarbeitung von gefährlichen Materialien müssen bei Reinigungstätigkeiten anfallende flüssige Abfallstoffe aufgefangen werden.

6.13 Dauer des Herstellungsverfahrens

Das Verfahrensdesign muss die vorgesehene Dauer der Produktherstellung (d. h. die Anzahl der für eine Charge zu produzierenden Produkte) berücksichtigen. Bei manuellen Verfahren muss der Einfluss der Ermüdung des Bedienpersonals auf die Wiederholbarkeit des Verfahrens berücksichtigt werden.

Zeiträume, in denen Produkte der Umgebung ausgesetzt sind, müssen auf ein Mindestmaß reduziert werden. Folgende Faktoren können sich auf die Dauer des Herstellungsverfahrens auswirken und sollten beim Verfahrensdesign berücksichtigt werden:

a) Herstellungszeit;

b) Abmessungen der kritischen Bereiche;

c) Bereich der offenen Produkt- und Behälterexposition;

d) Aufbaudauer und Platzierung;

e) zeitliche Abstände zwischen der Dekontamination;

f) manuelle vs. automatisierte Verfahren;

g) Anzahl der geplanten Eingriffe;

h) Wahrscheinlichkeit von ungeplanten Eingriffen.

7 Kontaminationskontrollstrategie

7.1 Allgemeines

Eine Kontaminationskontrollstrategie (CCS, en: contamination control strategy) muss implementiert werden. Diese Strategie muss mindestens den Output der Risikobeurteilungen (siehe 6.1) berücksichtigen und mindestens Folgendes abdecken:

a) Reinigungs- und Desinfektionsprogramme;

b) Sterilisationsprogramme, einschließlich der erforderlichen Sterilbarrieresysteme zur Aufrechterhaltung der Sterilität, falls zutreffend, und der Kontrolle von Endotoxinen und Entpyrogenierungsverfahren;

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

c) Wartungs- und Kalibrierprogramme;

d) Umgebungsüberwachungsprogramm;

e) Containment hochwirksamer oder giftiger Substanzen;

f) Kontrolle von Ausgangsmaterialien und Bestandteilen (Programme für Beschaffung und Eingangsqualität);

g) Personalausbildung und Qualifizierungsprogramme;

h) Reinraumbekleidungssystem und Ankleideverfahren.

7.2 Reinigungs- und Desinfektionsprogramme

7.2.1 Allgemeines

Folgende Punkte müssen behandelt und dokumentiert werden.

a) Ein Reinigungs- und Desinfektionsprogramm für den APA muss festgelegt werden.

b) Zur Bewertung, Bestätigung und Kontrolle der Anwendung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln müssen Verfahren vorliegen.

c) Auf derselben Oberfläche verwendete Reinigungs- und Desinfektionsmittel müssen untereinander verträglich sein.

d) Die Anwendung von Reinigungs- und Desinfektionsverfahren ist zu dokumentieren und die Aufzeichnungen sind aufzubewahren.

e) Die Entfernung von Rückständen der Reinigungs- und Desinfektionsmittel von kritischen Oberflächen (wobei zwischen Oberflächen mit und ohne Produktberührung unterschieden wird) ist zu validieren.

ANMERKUNG Rückstände von Reinigungsmitteln können die Desinfektion beeinträchtigen.

f) Aseptische Arbeitsbereiche sind so zu reinigen und zu desinfizieren, dass eine geeignete Umgebungskontrolle auf der Grundlage der Auswertung der Trends von Umgebungsdaten, der Beurteilung der Produktkontamination und der Häufigkeit und Art der aseptischen Herstellung ermöglicht wird.

g) Die im APA zu verwendenden Behälter für Desinfektions- und Reinigungsmittel und die sonstigen manuellen Reinigungsgeräte müssen ausschließlich für diesen Bereich vorbehalten bleiben.

h) Hinsichtlich der Lagerung und Anwendung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln sind die Anweisungen des Herstellers zu befolgen, es sei denn, alternative Verfahren sind begründet und validiert.

i) Bei der Auswahl der Reinigungs- und Desinfektionsmittel sowie der Desinfektionsverfahren sind die Sicherheitsbestimmungen zu beachten.

j) Desinfektionsmittel müssen die notwendigen behördlichen Zulassungen für ihre vorgesehene Verwendung aufweisen.

k) Im kritischen Verarbeitungsbereich und im direkten unterstützenden Bereich verwendete Desinfektions- und Reinigungsmittel müssen steril sein.

l) Identifizierung und Kennzeichnung der Ausrüstung, um die Rückverfolgbarkeit der Reinigung zu erleichtern.

m) Behälter für Reinigungs- und Desinfektionsmittel müssen mindestens mit dem Namen des Mittels und seinem Verfallsdatum gekennzeichnet sein.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

7.2.2 Reinigung

Der dokumentierte Reinigungsplan muss mindestens Folgendes enthalten:

a) anerkannte Reinigungsmittel, deren Arbeitsverdünnung, anerkannte Lagerbedingungen und Verfahren der Sterilisation, falls zutreffend;

b) Reinigungsverfahren, basierend auf validierten Verfahren, falls zutreffend (siehe 7.2.5);

c) Reinigungshilfsmittel, deren Wartung und, falls anwendbar, Sterilisation und Aufbewahrung;

d) Zeitpunkt und Häufigkeit der Reinigung;

e) Zuweisung von Verantwortlichkeiten;

f) Rückstände;

g) Häufigkeit und Umfang der Reinigungsvalidierung;

h) die Reinigung betreffende Aufzeichnungen;

i) Ausbildung des Bedienpersonals und Häufigkeit von Beurteilungen.

7.2.3 Desinfektion

Der dokumentierte Desinfektionsplan muss mindestens Folgendes enthalten:

a) anerkannte und validierte Desinfektionsmittel, deren Arbeitsverdünnung, anerkannte Lagerzeit und -bedingungen und Verfahren der Sterilisation, falls zutreffend;

ANMERKUNG Das US-amerikanische Bundesgesetz über Insekten-, Pilz- und Rattenvernichtungsmittel (FIFRA, Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act) und die Europäische Verordnung über Biozidprodukte (Biozid-Verordnung) sind Beispiele für anwendbare Rechtsvorschriften zur Desinfektionsmittelregistrierung und -zulassung.

b) Desinfektionsverfahren, Anwendung von Desinfektionsmitteln, erforderliche Einwirkdauer und Sicherheitsvorkehrungen für das Personal, ggf. basierend auf validierten Verfahren;

c) Desinfektionshilfsmittel, deren Wartung und, falls anwendbar, Sterilisation und Aufbewahrung;

d) Rückstände und, wenn erforderlich, Reinigung nach der Desinfektion;

e) Zeitpunkt und Häufigkeit der Desinfektion;

f) Zuweisung von Verantwortlichkeiten;

g) Häufigkeit und Umfang der Desinfektionsvalidierung;

h) die Desinfektion betreffende Aufzeichnungen;

i) die abwechselnde Verwendung von mehr als einem Desinfektionsmittel einschließlich der Verwendung eines Sporizids, es sei denn, es wird ausschließlich ein Sporizid verwendet (z. B. bei einem automatisierten Desinfektionsverfahren in einem Isolatorensystem);

j) Ausbildung des Bedienpersonals und Häufigkeit von Beurteilungen.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

7.2.4 Für die Reinigung und Desinfektion im APA eingesetzte Ausrüstung

Die für die Reinigung und Desinfektion im APA verwendete Ausrüstung muss von geeigneter Konstruktion und für den Einsatz zugelassen sein. Wenn möglich, muss die Ausrüstung speziell für den Herstellungsbereich oder den kritischen Verarbeitungsbereich bestimmt sein.

Die vorgesehene Anwendung der Ausrüstung zur Reinigung oder Desinfektion im APA muss berücksichtigt und eine entsprechende Überprüfung durchgeführt werden. Bei der Anwendung im APA müssen folgende Kennwerte berücksichtigt werden:

a) Erzeugung von Partikeln (sowohl im nassen als auch im trockenen Zustand);

b) Sterilisierbarkeit;

c) Verpackung zur Sicherstellung einer sterilen Überführung in den APA.

7.2.5 Validierung des Reinigungsverfahrens

Die Validierung des Reinigungsverfahrens muss nach einem Ansatz des Qualitätsrisikomanagements erfolgen und dokumentiert werden.

ANMERKUNG 1 Die Festlegung, ob ein Reinigungsverfahren validiert werden muss, hängt von der Komplexität und Kritikalität des Reinigungsverfahrens ab. Beispielsweise ist eine Validierung des Bodenwischverfahrens in einem Mehrzweckkorridor nach ISO-Klasse 8 nicht erforderlich.

Die Validierung der Reinigung muss mindestens Folgendes beinhalten:

a) Annahmekriterien für die Beseitigung von chemischer und partikulärer Kontamination;

b) Nachweisgrenzen und Analyse;

c) Anwendbarkeit der Validierung;

ANMERKUNG 2 Die Validierungsanforderungen eines Reinigungsverfahrens können je nach Anwendungsszenario verschieden sein. Zum Beispiel Reinigung eines Ausrüstungsteils zwischen Chargen des gleichen Produkts und Reinigung desselben Ausrüstungsteils zwischen Produktionskampagnen.

d) Verfahrensschwankungen (z. B. gründliche vs. weniger gründliche manuelle Reinigung);

e) Wiederholbarkeit.

7.2.6 Validierung des Desinfektionsverfahrens

Die Notwendigkeit und der Umfang einer Validierung des Desinfektionsverfahrens müssen auf der Grundlage einer dokumentierten Risikobeurteilung bestimmt werden.

Die Validierung der Desinfektion muss mindestens Folgendes beinhalten:

a) die erwartete mikrobielle Kontamination;

b) Zielmikroorganismen (Sporen, Viren, Bakterien, Pilze usw.), Oberflächenverschmutzung und der erforderliche Grad der Desinfektion;

c) Anwendungsdosis und Kontaktzeit;

d) Verteilung und Abdeckung;

e) Neutralisierung und Eliminierung;

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

f) Verfahrensschwankungen;

g) Wiederholbarkeit.

7.2.7 Reinigung und Desinfektion der Ausrüstung

Ein Reinigungs- und Desinfektionsprogramm für die Ausrüstung muss festgelegt und dokumentiert werden. Alle erstellten Aufzeichnungen müssen aufbewahrt werden. Das Programm muss mindestens Folgendes beinhalten:

a) Konzentrationen der Rückstände von zu kontrollierenden Agenzien. Die festgelegten und begründeten Höchstkonzentrationen für diese Agenzien müssen eingehalten werden.

b) Reinigungs- und Desinfektionsverfahren für kritische Oberflächen. Diese müssen festgelegt, validiert und dokumentiert werden und die Entfernung von Rückständen bis zu festgelegten Konzentrationen sicherstellen.

ANMERKUNG Rückstände können sich störend auf die nachfolgende Desinfektion und Sterilisation auswirken.

c) Die Wirksamkeit der Reinigungs- und Desinfektionsverfahren.

Wenn Reinigung vor Ort angewendet wird, gilt ISO 13408-4.

7.2.8 Reinigungs- und Desinfektionsverfahren

Reinigungs- und Desinfektionsverfahren müssen Folgendes enthalten:

a) Stelle, an der die Reinigung oder Desinfektion durchzuführen ist;

b) Verfahren für Demontage, Reinigung und erneute Montage;

c) verwendete(s) anerkannte(s) Mittel einschließlich Konzentration, angewendetes Volumen, Reinheitsgrad oder Spezifikation, Vorbehandlung (z. B. Sterilisation) und anerkannte Lagerungsdauer und -bedingungen;

d) zu verwendende Arbeitsgeräte (z. B. Wischtücher) einschließlich Reinheitsgrad oder Spezifikation, Vorbehandlung (z. B. Sterilisation) und Aufbewahrungsbedingungen;

e) Maßnahmen zum Schutz gereinigter Ausrüstung oder von Teilen davon vor erneuter Kontamination;

f) Spezifikation der zu erreichenden Reinheit (z. B. zulässige Grenzwerte für Rückstände);

g) eingeleitete Kontrollmaßnahmen zur Sicherstellung, dass die Reinheitsspezifikationen eingehalten werden;

h) Zeitplan und Verantwortlichkeiten für Reinigung und/oder Desinfektion;

i) Reihenfolge / Abfolge von Reinigung oder Desinfektion;

j) Ausbildung und Qualifizierung des Reinigungspersonals.

7.3 Sterilisation

7.3.1 Allgemeines

Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte und Bestandteile, die in den kritischen Verarbeitungsbereich eingebracht werden, müssen in einem geeigneten und validierten Sterilisationsverfahren sterilisiert werden. Das ausgewählte Sterilisationsverfahren muss begründet werden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06

Kritische Oberflächen von Ausrüstungsteilen, einschließlich indirekter Produktkontaktflächen, und Bestandteile (z. B. direkt in ein Produkt integrierte Ausgangsmaterialien und im Voraus hergestellte Stammsuspensionen), die mit dem aseptisch hergestellten Produkt oder seinem sterilisierten Behälter und Verschlüssen in Berührung kommen, müssen in einem geeigneten und validierten Sterilisationsverfahren sterilisiert werden. Das ausgewählte Sterilisationsverfahren muss begründet werden.

7.3.2 Sterilisationsverfahren

Sterilisationsverfahren müssen:

a) zum Nachweis der Wirksamkeit der Verfahren validiert, kontrolliert und überwacht werden;

ANMERKUNG 1 Weiterführende Leitlinien finden sich in ISO 11135 (Ethylenoxid), in der Normenreihe ISO 11137 (Strahlen), in der Normenreihe ISO 17665 (feuchte Hitze), in ISO 20857 (trockene Hitze), ISO 14160 (flüssige chemische Sterilisation), ISO 14937 (allgemeine Anforderungen) oder ISO 13408-5 (Sterilisation vor Ort).

b) regelmäßig in festgelegten Abständen requalifiziert werden.

ANMERKUNG 2 Die in ANMERKUNG 1 genannten ISO-Normen beinhalten Anforderungen und Leitlinien für die Requalifizierung von Sterilisationsverfahren.

7.3.3 Sterilisierausrüstung

Sterilisierausrüstung muss:

a) qualifiziert werden, um ihre Eignung für die vorgesehene Verwendung sicherzustellen;

b) regelmäßigen vorbeugenden Wartungsmaßnahmen unterzogen werden, um sicherzustellen, dass sie weiterhin gebrauchstauglich ist.

ANMERKUNG Die in 7.3.2 a) genannten ISO-Normen beinhalten Anforderungen und Leitlinien für die Qualifizierung und Wartung von Sterilisierausrüstung.

7.3.4 Sterilisationsdurchführung

Die Sterilisationsdurchführung muss mindestens Folgendes abdecken:

a) Verfahren für Demontage, Vorbehandlung, Sterilisation, erneute Montage, falls zutreffend;

ANMERKUNG Für Ausrüstung ist SIP der Demontage, Sterilisation und aseptischen erneuten Montage vorzuziehen.

b) Art des Sterilisationsverfahrens, Prozessparameter und ihre Toleranzen und das erforderliche zu erreichende Sterilitätssicherheitsniveau;

c) Kontrollmaßnahmen zur Sicherstellung, dass das validierte und spezifizierte Sterilisationsverfahren ausgeführt wurde und dass die Spezifikation des Sterilisationsverfahrens eingehalten wurde;

d) Verfahren zum Schutz der sterilisierten Gegenstände vor erneuter Kontamination durch Verwendung von Sterilbarrieresystemen oder Abdeckungen, wie jeweils geeignet (siehe 7.3.7);

e) Lagerungsbedingungen und -höchstdauer für sterilisierte Gegenstände (falls zutreffend), um eine erneute Kontamination zu verhindern.

Sterilisierte Gegenstände müssen eindeutig von nicht-sterilisierten Gegenständen unterscheidbar sein.

Wenn das Produkt mittels Sterilfiltration sterilisiert wird, gelten die Anforderungen von ISO 13408-2.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 13408-1:2022-06