

DIN EN ISO 13408-2

ICS 11.080.01

Entwurf

Einsprüche bis 2017-05-10
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 13408-2:2011-09

**Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge –
Teil 2: Sterilfiltration (ISO/DIS 13408-2:2017);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 13408-2:2017**

Aseptic processing of health care products –
Part 2: Sterilizing filtration (ISO/DIS 13408-2:2017);
German and English version prEN ISO 13408-2:2017

Traitement aseptique des produits de santé –
Partie 2: Filtration stérile (ISO/DIS 13408-2:2017);
Version allemande et anglaise prEN ISO 13408-2:2017

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2017-03-10 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, 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 87 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 13408-2:2017) 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 (Vereinigtes Königreich) gehalten wird.

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

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung der prEN ISO 13408-2 beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

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

ISO 13408-1:2008	siehe DIN EN ISO 13408-1:2011-09
ISO 11135	siehe DIN EN ISO 11135
ISO 11137-1	siehe DIN EN ISO 11137-1
ISO 13485	siehe DIN EN ISO 13485
ISO 10993-12:2012	siehe DIN EN ISO 10993-12:2012-10
ISO 17665-1	siehe DIN EN ISO 17665-1
ISO 14644-1:2015	siehe DIN EN ISO 14644-1:2016-06
ISO 11137-1	siehe DIN EN ISO 11137-1

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 13408-2:2011-09 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Anpassung der Struktur an ISO 14937, *Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*;
- b) Implementierung von Risiko-Management;
- c) Erweiterung des informativen Anhang A als Leitfaden für dieser Verwendung der Norm;
- d) vollständige redaktionelle Überarbeitung.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10993-12:2012-10, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 12: Probenvorbereitung und Referenzmaterialien (ISO 10993-12:2012); Deutsche Fassung EN ISO 10993-12:2012*

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

DIN EN ISO 11137-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11737-1, *Sterilisation von Medizinprodukten — Mikrobiologische Verfahren — Teil 1: Bestimmung der Population von Mikroorganismen auf Produkten*

DIN EN ISO 13408-1:2011-09, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2008); Deutsche Fassung EN ISO 13408-1:2011*

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

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

DIN EN ISO 17665-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

— Leerseite —

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 2: Sterilfiltration (ISO/DIS 13408-2:2017)

Traitement aseptique des produits de santé — Partie 2 : Filtration stérile (ISO/DIS 13408-2:2017)

Aseptic processing of health care products — Part 2: Sterilizing filtration (ISO/DIS 13408-2:2017)

ICS:

Deskriptoren:

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokumentstufe: parallele Umfrage
Dokumentsprache: D

STD Version 2.8f

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	7
1.1 Einschlüsse	7
1.2 Ausschlüsse	7
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	8
4 Elemente des Qualitätsmanagementsystems	11
4.1 Allgemeines	11
4.2 Managementverantwortung	11
4.3 Filtereinkauf	11
5 Charakterisierung von Sterilfiltern	12
5.1 Allgemeines	12
5.2 Effektivität der Mikrobenentfernung	12
5.3 Materialauswirkungen	13
5.4 Umweltschutz	13
6 Merkmale von Prozess und Ausrüstung	13
6.1 Allgemeines	13
6.2 Risikomanagement	13
6.2.1 Allgemeines	13
6.3 Prozesscharakterisierung	14
6.4 Merkmale der Filterausrüstung	14
7 Fluiddefinition	16
7.1 Allgemeines	16
7.2 Mikrobiologische Qualität	17
8 Prozessdefinition	17
8.1 Allgemeines	17
8.2 Definition und Merkmale des Filters	17
8.3 Definition des Filtrationsprozesses	19
8.4 Definition des Filterintegritätsprüfprozesses	20
9 Validierung	21
9.1 Allgemeines	21
9.2 Validierung der fluidspezifischen Keimrückhaltung durch Sterilfilter für Flüssigkeiten	21
9.3 Validierung der Filterintegritätsprüfung für Sterilfilter für Flüssigkeiten	23
9.4 Qualifikation der Filterinteraktionen mit dem Prozessfluid	24
9.5 Validierung der Sterilisation des Filtersystems	24
9.6 Validierung der fluidspezifischen Keimrückhaltung durch Sterilfilter für Gase	24
9.6.1 Allgemeines	24
9.6.2 Aerosolrückhaltung	24
9.6.3 Validierung der physischen Filterintegritätsprüfung	24
9.6.4 Kompatibilität und Nutzungsdauer	25
9.6.5 Validierung der Sterilisation des Filtersystems für Gase	25

10	Routineüberwachung und -kontrolle	25
11	Produktfreisetzung aus der Sterilfiltration.....	26
12	Aufrechterhaltung der Prozesseffektivität.....	26
12.1	Allgemeines	26
12.2	Neukalibrierung.....	26
12.3	Wartung des Geräts	27
12.4	Erneute Beurteilung.....	27
12.5	Bewertung von Veränderungen.....	27
Anhang A (informativ) Leitfaden zur Anwendung dieser Internationalen Norm		28
A.1	Anwendungsbereich.....	28
A.2	Normative Verweisungen.....	28
A.3	Begriffe.....	28
A.4	Elemente des Qualitätsmanagementsystems	29
A.4.1	Allgemeines	29
A.4.2	Managementverantwortung.....	29
A.4.3	Filtereinkauf.....	29
A.5	Charakterisierung von Sterilfiltern	30
A.5.1	Allgemeines	30
A.5.2	Effektivität der Mikrobenentfernung	31
A.5.3	Materialauswirkungen.....	31
A.5.4	Umweltschutz	31
A.6	Merkmale von Prozess und Ausrüstung	31
A.6.1	Allgemeines	31
A.6.2	Risikomanagement.....	31
A.6.3	Prozesscharakterisierung.....	36
A.6.4	Merkmale der Filterausrüstung.....	36
A.7	Produktdefinition.....	36
A.7.1	Allgemeines	36
A.7.2	Mikrobiologische Qualität.....	37
A.8	Prozessdefinition	37
A.8.1	Allgemeines	37
A.8.2	Definition und Merkmale des Filters	37
A.8.3	Definition des Filtrationsprozesses.....	39
A.8.4	Definition des Filterintegritätsprüfprozesses	39
A.9	Validierung	41
A.9.1	Allgemeines	41
A.9.2	Validierung der fluidspezifischen Keimrückhaltung durch Sterilfilter für Flüssigkeiten	41
A.9.3	Validierung der Filterintegritätsprüfung für Sterilfilter für Flüssigkeiten	42
A.9.4	Qualifikation der Filterinteraktionen mit dem Prozessfluid	42
A.9.5	Validierung der Sterilisation des Filtersystems.....	42
A.9.6	Validierung der fluidspezifischen Keimrückhaltung durch Sterilfilter für Gase.....	43
A.10	Routineüberwachung und -kontrolle	43
A.11	Produktfreisetzung aus der Sterilfiltration.....	43
A.12	Aufrechterhaltung der Prozesseffektivität.....	43
A.12.1	Allgemeines	43
A.12.2	Neukalibrierung.....	43
A.12.3	Wartung des Geräts	43
A.12.4	Erneute Beurteilung.....	43
A.12.5	Bewertung von Veränderungen.....	43
Literaturhinweise.....		44

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 13408-2:2017) 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 ISO 13408-2:2003 ersetzen.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 13408-2:2017 wurde vom CEN als prEN ISO 13408-2:2017 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung von Nationalen Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird normalerweise von ISO Technischen Komitees 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 Organisationen, staatlich und nicht-staatlich, in Liaison mit ISO, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) bei allen elektrotechnischen Themen 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. Im Besonderen sollten die für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten notwendigen Annahmekriterien 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 empfangenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname wird als Information zum Nutzen der Anwender angegeben und stellt keine Anerkennung dar.

Eine Erläuterung der Bedeutung ISO-spezifischer Benennungen und Ausdrücke, die sich auf Konformitätsbewertung beziehen, sowie Informationen über die Beachtung der Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) zu technischen Handelshemmnissen (TBT, en: Technical Barriers to Trade) durch ISO enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“.

Diese zweite Ausgabe ersetzt die erste Ausgabe (ISO 13408-2:2003), die technisch überarbeitet wurde.

ISO 13408, *Aseptic processing of health care products*, besteht aus den folgenden Teilen:

- *Part 1: General requirements*
- *Part 2: Sterilizing filtration*
- *Part 3: Lyophilization*
- *Part 4: Clean-in-place technologies*
- *Part 5: Sterilization in place*
- *Part 6: Isolator systems*
- *Part 7: Alternative processes for medical devices and combination products*

Einleitung

ISO 13408-1 behandelt allgemeine Gesichtspunkte der aseptischen Herstellung. Es wurde festgestellt, dass für einige Prozesse, beispielsweise Sterilfiltration, Gefriertrocknung, Reinigung und Sterilisation vor Ort, Isolatorsysteme sowie weitere Prozesse bei Medizin- und Kombinationsprodukten, ergänzende Informationen nötig waren, die zu umfangreich waren, um sie in die entsprechenden Anhänge zu Teil 1 aufzunehmen. Diese Informationen sind den Teilen 2 - 7 von ISO 13408 zu entnehmen.

Die Sterilfiltration ist ein wichtiger Schritt im Prozess der aseptischen Herstellung. Die Validierung des Sterilfiltrationsprozesses kann komplex sein und wird im Allgemeinen sowohl prozess- als auch produktspezifisch durchgeführt. Dieser Teil von ISO 13408 beschreibt Anforderungen, deren Beachtung zu einem Sterilfiltrationsprozess führt, der Mikroorganismen durchgängig aus einem Fluidprodukt (Flüssigkeit oder Gas) entfernt, ohne die Qualität des Filtrats negativ zu beeinflussen. Darüber hinaus wird durch die Einhaltung der Anforderungen sichergestellt, dass ein Sterilfiltrationsprozess sowohl zuverlässig als auch reproduzierbar ist, sodass mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden kann, dass das bzw. die Sterilfilter unter festgelegten Betriebsbedingungen ein steriles Filtrat erzeugen wird bzw. werden. Dies (die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit des Filtrationsprozesses) ist von wesentlicher Bedeutung, da im Gegensatz zu einem mikrobiziden Sterilisationsverfahren, bei dem die Prozessvariablen kontinuierlich überwacht werden können, die Keimrückhaltung und die physische Integrität eines Sterilfilters sich während eines Filtrationsprozesses nicht kontinuierlich überwacht werden können.

Wenn durch die Validierung ein reproduzierbares Verhältnis zwischen dem produktspezifischen Bakterienrückhaltevermögen eines Sterilfilters und der physischen Integrität dieses Filters erarbeitet wird, werden geeignete Filterintegritätstests vor und nach der Filtration verwendet, um zu bestimmen, ob ein vollständiger Sterilfiltrationsprozess erfolgreich durchgeführt wurde. Während der Endsterilisation folgt die Kinetik der Inaktivierung einer mathematischen Reihenfolge und ermöglicht die Berechnung eines Sterilitätssicherheitsniveaus. Die Entfernung von Organismen aus einem Fluid durch Filtration folgt keiner derartigen mathematischen Reihenfolge. Deshalb eignet sich der Begriff Sterilitätssicherheitsniveau nicht für ein durch Filtration sterilisiertes Produkt.

Die Entwicklung und Verfügbarkeit von Biopharmazeutika, Medizinprodukten auf biologischer Basis und zellbasierten Produkten für die Gesundheitsfürsorge hat seit der Veröffentlichung der ersten Ausgabe von ISO 13408-2 im Jahr 2003 signifikant zugenommen. Diese zweite Ausgabe von ISO 13408-2 betont die Wichtigkeit eines gründlichen Verständnisses der Natur der endogenen Keimbelastung eines Fluids, das durch Filtration sterilisiert werden soll, einschließlich seiner Beziehung zu den Prüforganismen, die zur Bestimmung des Mikrobenrückhaltevermögens des Sterilfilters verwendet werden. Mykoplasma kann beispielsweise während der Herstellung biopharmazeutischer, biotechnologischer und zellbasierter Produkte für die Gesundheitsfürsorge ernsthafte Kontaminationsprobleme verursachen. Ein gründliches Verständnis der endogenen Keimbelastung ermöglicht die Implementierung geeigneter Absicherungen während Entwicklung, Validierung und Kontrolle eines Sterilfiltrationsprozesses, um die Sicherheit und Qualität des filtrierten Fluids sicherzustellen.

Obwohl die von diesem Teil von ISO 13408 geforderten Aktivitäten gruppiert wurden und in einer bestimmten Reihenfolge dargestellt werden, fordert dieser Teil von ISO 13408 nicht, dass die Aktivitäten in der Reihenfolge durchgeführt werden, in der sie dargestellt sind. Die erforderlichen Aktivitäten sind nicht notwendigerweise sequenziell, da das Programm für Entwicklung und Validierung iterativ sein kann. Es ist möglich, dass an der Durchführung dieser unterschiedlichen Aktivitäten verschiedene Personen und/oder Organisationen beteiligt sind, die jeweils eine oder mehrere dieser Aktivitäten durchführen. Dieser Teil von ISO 13408 legt keine bestimmten Personen oder Organisationen zur Durchführung dieser Aktivitäten fest.

1 Anwendungsbereich

1.1 Einschlüsse

Der vorliegende Teil von ISO 13408 legt die Anforderung an die in Übereinstimmung mit ISO 13408-1 durchgeführte Sterilfiltration als Teil der aseptischen Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge fest. Er stellt auch einen Leitfaden für die Filteranwender hinsichtlich der allgemeinen Anforderungen an Einrichtung, Validierung und routinemäßigen Betrieb eines Prozesses der Sterilfiltration zur Verfügung.

1.2 Ausschlüsse

1.2.1 Der vorliegende Teil von ISO 13408 gilt nicht für das Entfernen von Viren.

1.2.2 Sterilfiltration ist nicht bei Fluiden anwendbar, die absichtlich Partikel enthalten, deren Größe die Porengröße des Filters überschreitet (z. B. bakterielle Ganzzellimpfstoffe).

1.2.3 Der vorliegende Teil von ISO 13408 gilt nicht für Schwebstofffilter (eng: High Efficiency Particulate Air; HEPA).

1.2.4 Diese internationale Norm legt keine Anforderungen für die Entwicklung, Validierung und Routinekontrolle eines Prozesses zur Entfernung der Erreger spongiformer Encephalopathien wie Scrapie, boviner spongiformer Encephalopathie und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit fest. In bestimmten Ländern wurden spezifische Empfehlungen für die Verarbeitung von Materialien entwickelt, die möglicherweise mit diesen Erregern kontaminiert sind.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

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

ISO 11135, *Sterilization of health care products — Ethylene oxide — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 11137-1, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO/TS 11139:2006, *Sterilization of health care products — Vocabulary*

ISO 13485, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*

ISO 10993-12:2012, *Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials*

ISO 17665-1, *Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 90003, *Software engineering — Guidelines for the application of ISO 9001:2008 to computer software*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 13408-1, ISO/TS 11139 und die folgenden Begriffe.

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

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

3.1 bakterielle Belastungsprüfung

Prüfung zur Bewertung des Vermögens eines Filters, unter festgelegten Bedingungen Organismen aus einer Bakteriensuspension zurückzuhalten

3.2 Keimbelastung

Ansiedlung (Population) von lebensfähigen Mikroorganismen auf oder in dem Produkt und/oder dem Sterilbarrieresystem

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Teils von ISO 13408 ist der Begriff Keimbelastung definiert als die Ansiedlung (Population) von lebensfähigen Mikroorganismen in einem Fluid vor der Sterilfiltration.

[QUELLE: ISO/TS 11139:2006, 2.2, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.3 chemische Verträglichkeit

Fähigkeit von Prozessfluiden und Filtermaterialien, unter den festgelegten Prozessbedingungen ohne negative Auswirkungen auf die Fluide oder Filtermaterialien gemeinsam verwendet zu werden

3.4 extrahierbare Bestandteile

Stoffe, die mithilfe von Extraktionslösungsmitteln und/oder Extraktionsbedingungen, die mindestens genauso aggressiv sind wie die normalen Einsatzbedingungen, aus einem Filter oder Material gelöst werden können

[QUELLE: ISO/TS 10993-12:2012, 3.8, modifiziert — Der Wortlaut wurde geändert.]

3.5 Filter

poröses Material, durch das eine Flüssigkeit oder ein Gas geleitet wird, um lebensfähige und nicht lebensfähige Partikel zu entfernen

3.6 Filterbaugruppe

in ein Gehäuse eingebaute Filterpatrone

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Diagramme in Anhang A.3.

3.7

Filterkapsel

vorgefertigtes, in ein Gehäuse eingesetztes Filtermaterial

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Diagramme in Anhang A.3.

Anmerkung 2 zum Begriff: Dies bezieht sich normalerweise auf Filtermaterial, das herstellerseitig in ein gebrauchsfertiges Gehäuse eingesetzt wurde.

3.8

Filterpatrone

in eine Trägereinheit eingesetztes Filtermaterial

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Diagramme in Anhang A.3.

Anmerkung 2 zum Begriff: Dies bezieht sich normalerweise auf Filtermaterial, das herstellerseitig in Folgendes eingesetzt wurde:

- a) eine Einheit, die der Benutzer in ein wiederverwendbares Filtergehäuse einsetzen kann; oder
- b) eine Einheit, die vom Hersteller in ein Filtergehäuse (Filterkapsel) voreingesetzt wurde.

Anmerkung 3 zum Begriff: Filterpatronen können nicht verwendet werden, wenn sie nicht in einem Gehäuse eingesetzt werden.

3.9

Filtergehäuse

Einheit, die darauf ausgelegt ist, ein Filter zu enthalten und die Verbindung mit dem Filtersystem zu ermöglichen

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Diagramme in Anhang A.3.

3.10

Filtration

Verfahren zum Entfernen von lebensfähigen und/oder nicht lebensfähigen Partikeln aus Flüssigkeiten und/oder Gasen mittels Durchleiten durch ein poröses Material

3.11

Filtersystem

System, das eine Filterbaugruppe und geeignete Anschlüsse, Ventile und Messinstrumente beinhaltet

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Diagramme in Anhang A.3.

3.12

Fluid

Flüssigkeit oder Gas

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Filtrat des dem Filtrationsverfahren unterzogenen Fluids kann das zu erzeugende Produkt, ein Teil der Rezeptur, ein zur Bereitstellung von Überdruck verwendetes Gas oder ein in den aseptischen Arbeitsbereich entlassenes Prozessgas (z. B. durch luftbetriebene Ventile entlassene Gase) sein.

3.13

Filterintegritätsprüfung

zerstörungsfreie physikalische Prüfung, bei der eine Korrelation mit dem Bakterienrückhaltevermögen einer Filterbaugruppe hergestellt werden kann

3.14

herauslösbare Bestandteile

Stoffe, die unter normalen Einsatzbedingungen aus einem Filter oder einer Filterbaugruppe gelöst werden können

[QUELLE: ISO/TS 10993-12:2012, 3.10, modifiziert — Der Wortlaut wurde geändert.]

3.15

Mikroorganismus

Lebewesen von mikroskopischer Größe aus den Bereichen Bakterien, Pilze, Einzeller und Viren

Anmerkung 1 zum Begriff: Viren werden in dieser Norm nicht behandelt.

Anmerkung 2 zum Begriff: ISO/TS 11139:2006, Begriff 2.26.

[QUELLE: ISO/TS 11139:2006, 2.26, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt und ANMERKUNG zu ISO/TC 11139 wurde gelöscht.]

3.16

Parallelfiltration

Filtration mit zwei oder mehr Filtern, bei der der Prozessstrom gleichmäßig auf alle Filter aufgeteilt ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe A.6.2.1b.f).

3.17

festgelegte Porengröße

vom Filterhersteller angegebene und festgelegte Nennporengröße eines Filters

Anmerkung 1 zum Begriff: Die festgelegte Porengröße wird durch die Rückhalteleistung mithilfe eines Modellpartikels bestimmt. Die festgelegte Porengröße entspricht nicht notwendigerweise dem physischen Durchmesser der Poren, sondern ist eine Festlegung basierend auf der Größe der Partikel, die möglicherweise nicht durch das Filter hindurchgelangen können.

3.18

redundante Filtration

Art der Stufenfiltration, bei der ein zusätzliches Sterilfilter zur Absicherung für den Fall verwendet wird, dass das Primärsterilfilter eine Integritätsprüfung nicht besteht

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe A.6.2.1.b.d).

3.19

Wiederverwendung

Verwendung eines Sterilfilters zur Filtration mehrerer Produktchargen oder für Entlüftungsfunktionen, wobei das Filter zwischen den Verwendungen gespült, gereinigt (falls zutreffend) und erneut sterilisiert wird

3.20

Stufenfiltration

Filtration durch zwei oder mehr Filter derselben oder abnehmender Porengröße hintereinander

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Primärfilter ist das am nächsten zum Abfüllpunkt befindliche Filter.

Anmerkung 2 zum Begriff: Siehe A.6.2.1.b.c).

3.21

Sterilfiltration

Entfernung lebensfähiger Mikroorganismen aus einem Fluid mittels Durchleiten des Fluids durch ein Filter unter festgelegten Filtrationsprozessbedingungen, was zur Rückhaltung der lebensfähigen Mikroorganismen und somit zu einem sterilen Filtrat führt

3.22

Sterilfilter

Filter, das unter festgelegten Filtrationsprozessbedingungen eine Belastung durch Prüforganismen reproduzierbar aus einem Fluid entfernt, um ein steriles Filtrat zu erzeugen

3.23

ungünstigster Fall

vorgegebene Bedingung(en) und Spezifikation(en), die in einem zu validierenden Prozess angewendet werden und die höchste Anforderung darstellen

4 Elemente des Qualitätsmanagementsystems

4.1 Allgemeines

Ein Qualitätsmanagementsystem, wie es in ISO 13408-1:2008, Abschnitt 4, definiert ist, muss implementiert werden, um Kontrolle über alle Aktivitäten sicherzustellen, die die Sterilfiltration beeinflussen. Zusätzlich müssen die folgenden Anforderungen gelten.

4.2 Managementverantwortung

Eine auf die Filtrationsaktivitäten ausgerichtete Schulung des Bedienungspersonals muss für Folgendes implementiert und dokumentiert werden:

- a) Filtrationsverfahren, Arten des Versagens und erforderliche Vorsichtsmaßnahmen;
- b) Theorie und Praxis der Integritätsprüfung;
- c) Verfahren zur Fehleruntersuchung und Maßnahmen, die im Fall von Abweichungen bei der Integritätsprüfung einzuleiten sind;
- d) Verfahren der Filtermontage (einschließlich aseptischer Techniken, falls erforderlich);
- e) Verfahren zum Einbau, zur Reinigung und zur Sterilisation des Filters.

4.3 Filtereinkauf

4.3.1 Verfahren für den Einkauf von Filtern und Filterausrüstung müssen festgelegt werden. Für diese Verfahren müssen die anwendbaren Abschnitte von ISO 13485 oder eines gleichwertigen Qualitätsmanagementsystems eingehalten werden.

4.3.2 Es muss eine schriftliche Vereinbarung zwischen dem Filteranwender und dem Filterhersteller geschlossen werden, dass der Filterhersteller den Filteranwender über jegliche Änderungen der Filterherstellungsbedingungen benachrichtigt, die die definierten Fluid- und Prozessparameter beeinflussen können.

4.3.3 Verfahren zur Identifizierung und Rückverfolgbarkeit von Filtern müssen festgelegt werden. Für diese Verfahren müssen die anwendbaren Abschnitte von ISO 13485 oder eines gleichwertigen Qualitätsmanagementsystems eingehalten werden.

5 Charakterisierung von Sterilfiltern

5.1 Allgemeines

Die Charakterisierung von Sterilfiltern ist der Prozess, mit dem bestimmt wird, welche Filter zur Verwendung als Sterilfilter in einem Sterilfilterprozess für ein bestimmtes Fluid geeignet sein könnten. Sie wird normalerweise vom Filteranwender unter Berücksichtigung der vom Filterhersteller zur Verfügung gestellten Informationen durchgeführt.

Sterilfilterformate sind unter anderem:

- a) Membranfilterscheiben, die vom Anwender in Filterhalterungen/-gehäuse eingesetzt werden;
- b) Patronenfilter, die vom Anwender in Filterhalterungen/-gehäuse eingesetzt werden;
- c) Einheiten, die vom Filterhersteller vormontiert geliefert werden (Filterkapseln).

Die Spezifikation der in der Produktion verwendeten Filter muss an der Spezifikation der bei der Produkt- und Prozessvalidierung verwendeten Filter ausgerichtet sein.

5.2 Effektivität der Mikrobenentfernung

5.2.1 Daten zur Effektivität der Mikrobenentfernung müssen für jede Kombination von Sterilfilter und Fluidtyp entwickelt werden. Dies erfolgt normalerweise durch Nachweis der Rückhaltung einer:

- a) produktspezifischen Mikrobenbelastung bei der Flüssigkeitsfiltration;
- b) generischen Aerosolbelastung bei der Gasfiltration.

5.2.2 Die Variablen, die die Effektivität der Mikrobenentfernung beeinflussen, und die Interaktion dieser Variablen in Bezug auf diese Effektivität müssen identifiziert werden. Solche Variablen sind unter anderem:

- a) Merkmale der Filtermembran, wie z. B. Dicke, Porengrößenverteilung, Oberflächenchemie, Struktur und Polymertyp der Membran (siehe 8.2.1);
- b) Merkmale der Filterausrüstung (siehe 6.4);
- c) Merkmale des Fluids, wie z. B. die Auswirkungen von Tensiden oder Additiven, einschließlich des Absorptionseinflusses des Fluids auf Mikroorganismen, des pH-Werts, der Viskosität, der Osmolarität, der Oberflächenspannung sowie der Ionenstärke (siehe 7.1.2);
- d) Keimbelastung des Fluids: Anzahl, Art und Zellgröße der im Fluid vorhandenen Organismen sowie Prozessbedingungen oder Rezepturen, die die Zellgröße beeinflussen können (siehe 7.1.2);
- e) Prozessbedingungen, wie z. B. Chargengröße, Temperatur, Druckdifferenz, Durchflussrate, Halte- und Aufbereitungszeiten (siehe 8.3.1);
- f) die Auswirkung des Filtersterilisationsverfahrens auf die Filterleistung.

Einige der oben genannten Punkte sind auf die Sterilisation von Gasen durch Filtration möglicherweise nicht anwendbar.

5.3 Materialauswirkungen

5.3.1 Die Auswirkungen von Materialien, die aus dem Filter in die filtrierte Fluide herausgelöst oder extrahiert werden, müssen ausgewertet werden (siehe 8.2.2.1 und 8.2.2.2).

5.3.2 Die Auswirkungen der Adsorption des Produkts oder von Produktkomponenten an das Filtermaterial müssen ausgewertet werden (siehe 8.2.2.3).

5.3.3 Die Filter dürfen keine Fasern abgeben.

ANMERKUNG Als Faser gilt im Allgemeinen ein Partikel mit einem Verhältnis Länge zu Breite von 10 oder größer.

5.3.4 Wenn Filter wiederverwendet werden, müssen die Prozesse für Demontage, Reinigung, Spülung, Lagerung, Remontage, erneute Spülung und Sterilisation begründet werden. Die Auswirkungen dieser Prozesse auf die Effektivität der Mikrobenentfernung und die Filtermaterialien müssen ausgewertet werden (weitere Informationen siehe 8.2.4).

5.4 Umweltschutz

Gebrauchte Filtermaterialien müssen in sicherer Weise entsorgt werden.

6 Merkmale von Prozess und Ausrüstung

6.1 Allgemeines

Der Zweck dieser Aktivität besteht darin, den gesamten Sterilfiltrationsprozess zu definieren, sodass er sowohl sicher als auch reproduzierbar ist.

6.2 Risikomanagement

6.2.1 Allgemeines

Es gelten die folgenden zusätzlichen Anforderungen nach ISO 13408-1:2008, 5.2, bezüglich des Risikomanagements.

6.2.2 Während der Auswahl des Filters und der Filterausrüstung muss eine Risikobeurteilung durchgeführt werden. Die Risikobeurteilung muss mindestens Folgendes umfassen:

- a) Auswirkungen der in 5.2.2 identifizierten Variablen;
- b) Auslegung des Sterilfiltrationssystems hinsichtlich des Einbaus und der Position im System von Filtern zur Verringerung von Partikelkonzentration und Keimbelastung, der Verwendung einer oder mehrerer Sterilfilterstufen und der Verwendung von redundanten oder Parallel-Sterilfiltern;
- c) Risiko für die Sterilität des Filtersystems, wenn nach der Sterilisation und vor der Verwendung eine Filterintegritätsprüfung durchgeführt wird;
- d) Risiken im Zusammenhang mit der Wiederverwendung des Filters für den Sterilfiltrationsprozess eines bestimmten Fluids.

6.2.3 Das Risikomanagement muss die Beurteilung und das Management von Risiken im Zusammenhang mit der Auslagerung der Sterilisation kritischer steriler Komponenten umfassen, zum Beispiel wenn Filter steril eingekauft werden.

Bei Filtersystemen für den einmaligen Gebrauch muss dabei Folgendes beurteilt werden:

- a) die Bauausführung (einschließlich Anforderungen an den Filteranwender, Einzel-, Stufen-, redundante oder Parallelfilter zu verwenden), Konstruktionswerkstoffe, Herstellungs- und Sterilisationsverfahren des Herstellers;
- b) die Filterposition, d. h. innerhalb oder außerhalb eines Isolators;
- c) die Fähigkeit zur Durchführung einer Filterintegritätsprüfung nach der Sterilisation und vor der Verwendung (falls erforderlich);
- d) die Leistung der Filterbaugruppe im Filtrationsprozess des Fluids, einschließlich Anforderungen an Filterspülung oder -anfeuchtung;
- e) die Aufrechterhaltung der nachgelagerten Sterilität;
- f) Filterintegritätsprüfungen geschlossener Systeme;
- g) der Einfluss der Filterbaugruppe auf das filtrierte Fluid.

6.2.4 Die Einschätzung des Risikos durch quantitative Verfahren und die Verifizierung der Effektivität der Risikominderungsverfahren muss bestimmt werden. Verfahren können eine mikrobiologische und Partikel betreffende Überwachung des Fluids umfassen.

6.2.5 Das Ergebnis der Risikobeurteilung muss bei der Auslegung der Validierungsstudie für die Sterilfiltration verwendet werden.

6.2.6 Das Risikomanagement muss iterativ durchgeführt werden. Die Risikobeurteilung muss nach Bedarf aktualisiert werden, falls der Sterilfiltrationsprozess sich während Entwicklung und Validierung ändert.

6.3 Prozesscharakterisierung

6.3.1 Die Prozessparameter und ihre Toleranzen müssen festgelegt werden. Diese Toleranzen müssen auf der Kenntnis der Kombination der Prozessparameter basieren, die die geringste akzeptable Effektivität der Mikrobenentfernung erzeugen. Die Aufbereitung innerhalb solcher Prozessparameter muss regelmäßig sichere und funktionsfähige sterile Filtrate erzeugen.

Die Festlegung der Toleranzen für Prozessparameter muss auf Analysen der Prozessvariablen beruhen (siehe Abschnitt 8).

6.3.2 Mittel zur Kontrolle und Überwachung der Prozessvariablen müssen bestimmt werden.

6.3.3 Jegliche Behandlung des Fluids, die vor dem Durchströmen des Sterilfilters erforderlich ist, um die Effektivität des Sterilfiltrationsprozesses sicherzustellen (beispielsweise die Verwendung eines Filters zur Verringerung der Keimbelastung), muss festgelegt werden.

6.3.4 Die an die Sterilfiltration anschließende aseptische Behandlung des sterilen Filtrats muss so erfolgen, wie in ISO 13408-1 festgelegt.

6.4 Merkmale der Filterausrüstung

6.4.1 Die Ausrüstung zur Durchführung des Prozesses auf sichere Weise innerhalb der für die Prozessvariablen vorgeschriebenen Parameter muss festgelegt werden.

6.4.2 Die Spezifikation muss mindestens eine physische Beschreibung der Ausrüstung und erforderlicher Zubehörteile einschließlich der Konstruktionswerkstoffe enthalten.

6.4.3 Die Auswahl der Bestandteile des Filtersystems und deren gegenseitige Verbindung und Anordnung innerhalb des Filtersystems müssen dokumentiert und begründet werden.

Die Bestandteile des Filtersystems dürfen keine Verunreinigungen übertragen oder auf andere Weise die Qualität des Fluids verändern. Zu derartigen Bestandteilen können gehören:

- a) Rohrleitungssysteme und Verbindungen;
- b) Ventile;
- c) Druckmessgeräte und/oder andere Messgeräte;
- d) Dichtungen, O-Ringe und/oder Dichtringe;
- e) Filtermaterial.

6.4.4 Bei der Gasfiltration muss eine unbeabsichtigte Anfeuchtung des Filters oder eine Ansammlung von Flüssigkeit in der Filterausrüstung vermieden werden.

6.4.5 Die Auslegung des Filtersystems muss:

- a) einen Betrieb innerhalb der validierten Prozessparameter ermöglichen;
- b) die Sterilität des Filtrats aufrechterhalten (siehe ISO 13408-1:2008, Abschnitt 6);
- c) sicherstellen, dass die Platzierung des Sterilfilters auf einer Risikobeurteilung basiert;

ANMERKUNG Um das Risiko einer Rekontamination nach der Filtration zu minimieren, werden einfache nachgelagerte Systeme mit möglichst wenigen Verbindungsstellen und Dichtungen bevorzugt. Eine Positionierung des Sterilfilters so nahe wie möglich an der Abfüllanlage oder dem Zuflusssystem könnte ebenfalls das Rekontaminationsrisiko verringern.

- d) sicherstellen, dass der Sterilfiltrationsprozess kein inakzeptables Risiko einer Kontamination der Umgebung darstellt;
- e) die Durchführung der erforderlichen Reinigungsverfahren ermöglichen;
- f) die Sterilisation des Filtermaterials und aller Komponenten oder Oberflächen ermöglichen, die nach der Filtration mit dem Fluid in Kontakt kommen;

ANMERKUNG Akzeptable Konzepte für die Sterilisation sind unter anderem:

- i) Sterilisation des Filtersystems vor Ort;
 - ii) Sterilisation der Filterbaugruppe durch den Filteranwender mit anschließender aseptischer Montage des Filtersystems;
 - iii) Einkauf sterilisierter Komponenten bei genehmigten Lieferanten.
- g) vorhandene Filterintegritätsprüfungen als geschlossenes System nach der Sterilisation und vor der Fluidfiltration ermöglichen, falls eine Filterintegritätsprüfung nach der Sterilisation und vor der Verwendung (Pre-use-post-sterilization integrity test, PUPSIT) angezeigt ist;
 - h) die Geräteausstattung zur Überwachung und Kontrolle des Filtrationsprozesses einschließlich Sensoreigenschaften und -positionen sowie Anzeige- und Aufzeichnungsinstrumenten beschreiben;
 - i) von der Filterausrüstung erkannte Fehler beschreiben;
 - j) Sicherheitsmerkmale auflisten, einschließlich solcher zum Schutz von Personal und Umwelt.

6.4.6 Die zur Kontrolle und/oder Überwachung des Prozesses verwendete Software muss in Übereinstimmung mit einem Qualitätsmanagementsystem vorbereitet werden, das einen dokumentierten Nachweis liefert, dass die Software den Zweck erfüllt, zu dem sie entwickelt wurde.

ANMERKUNG Es wird auf ISO 90003 hingewiesen.

7 Fluiddefinition

7.1 Allgemeines

7.1.1 Der Zweck dieser Aktivität besteht darin, das zu sterilisierende Fluid zu definieren. Diese Aktivität sollte als Teil der Risikobeurteilung des Produkts betrachtet werden (siehe ISO 13408-1).

ANMERKUNG Der Begriff „Fluid“ wird hier anstelle des Begriffs „Produkt“ verwendet. Als Produkt wird im Allgemeinen das Filtrat nach der Sterilisation oder das Endprodukt nach der aseptischen Herstellung bezeichnet. Daher beschreibt die Definition die Merkmale des zu sterilisierenden Fluids, die entweder den Filtrationsprozess beeinflussen oder im Filtrat aufrechterhalten werden müssen.

7.1.2 Die folgenden Attribute des zu sterilisierenden Fluids müssen festgelegt und gegebenenfalls innerhalb definierter Grenzen aufrechterhalten werden:

- a) Rezeptur;
- b) pH-Wert;
- c) Osmolarität;
- d) Ionenstärke;
- e) Viskosität;
- f) Dichte;
- g) Oberflächenspannung;
- h) Keimbelastung;
- i) Partikel.

ANMERKUNG Die Absicht ist, dass die Keimbelastung vor der Sterilfiltration kontrolliert und auf einem Niveau gehalten wird, das deutlich unterhalb der validierten Rückhalteleistung des Filtersystems liegt.

7.1.3 Risiken im Zusammenhang mit Verbindungen, die vom Filter in den Prozessstrom gelangen könnten, einschließlich extrahierbarer und herauslösbarer Bestandteile, Partikel und Endotoxin, müssen beurteilt werden.

7.1.4 Die Möglichkeit, dass die Rezeptur des Fluids oder die Art des Filters die Zellgröße von Mikroorganismen beeinflusst und so möglicherweise Mikroorganismen, die die Keimbelastung bilden, durch das Sterilfilter gelangen können, muss berücksichtigt werden.

7.1.5 Es muss bestätigt werden, dass das Filtrat nach der Anwendung des definierten Sterilfiltrationsprozesses mit den Prozessparametern, die die höchste Anforderung für das Fluid darstellen, die festgelegten Anforderungen hinsichtlich Sicherheit, Qualität und Leistung erfüllt.

7.1.6 Wenn mehrere Filtrationszyklen zulässig sind, müssen die Auswirkungen einer derartigen Aufbereitung auf das Fluid beurteilt werden.

7.2 Mikrobiologische Qualität

7.2.1 Es muss ein System festgelegt und aufrechterhalten werden, um sicherzustellen, dass die Keimbelastung des zu sterilisierenden Fluids kontrolliert wird und die Effektivität des Sterilfiltrationsprozesses nicht beeinträchtigt (siehe 5.2.2 d), 7.1.2 h), 7.1.4, 7.2.2, 8.2.3, 8.3.4).

7.2.2 Die Verfahren zur Bestimmung der Keimbelastung müssen für die vorgesehene Anwendung geeignet sein und validiert und dokumentiert werden.

ANMERKUNG Einige Leitlinien sind in ISO 11737 und Arzneibuch-Methoden wie z. B. „Mikrobiologische Prüfung nicht steriler Produkte: Mikrobiologische Keimzahlbestimmungen“ in Ph. Eur., JP und USP aufgeführt.

8 Prozessdefinition

8.1 Allgemeines

8.1.1 Der Zweck dieser Aktivität besteht darin, eine detaillierte Spezifikation für den auf ein definiertes Produkt anzuwendenden Sterilfiltrationsprozess zu definieren (siehe Abschnitt 7). Dies muss erreicht werden durch:

- a) die Auswahl des geeignetsten Filters (siehe Abschnitt 5);
- b) die Auswahl derjenigen Prozessparameter, die einheitlich ein steriles Filtrat erzeugen, ohne die Sicherheit, Qualität und Leistung des Produkts zu beeinträchtigen (siehe 5.2.2);
- c) die Auswahl eines Sterilisationsverfahrens für das Filtersystem (siehe 6.4.5 e)).

8.1.2 Das Routineverfahren der Filtration muss in einem schriftlichen Verfahren definiert und dokumentiert werden.

8.2 Definition und Merkmale des Filters

8.2.1 Der Anwender des Filters muss eine Begründung für die Größe und Art der in dem Filtersystem verwendeten Filter dokumentieren, die das zu filtrierende Fluid und das zur Filtration angewendete Verfahren berücksichtigt. Dies muss Folgendes umfassen:

- a) die für die gewünschte Durchflussrate erforderliche effektive Filteroberfläche;
- b) die festgelegte Porengröße des Filters;
- c) die thermische Kompatibilität der Filtermaterialien mit den Prozess- und/oder Sterilisationstemperaturen;
- d) die Druckfestigkeit, um der Druckdifferenz des Prozesses standzuhalten;
- e) die Filterkonfiguration (Teller- oder Kartuschenfilter), redundante Filter, Stufenfilter, Parallelfilter;
- f) die Langlebigkeit des Filters;
- g) die Keimbelastung des Fluids.

8.2.2

8.2.2.1 Der Filteranwender muss die Kompatibilität zwischen dem Filter und dem Fluid nachweisen. Kompatibilitätsstudien müssen Folgendes umfassen:

- a) die Auswirkungen der Rezeptur und der Prozessbedingungen auf die chemischen und physikalischen Eigenschaften und das Leistungsverhalten des Filters;
- b) die Auswirkungen des Filters und der Prozessbedingungen auf die relevanten biologischen, chemischen und physikalischen Eigenschaften des Fluids.

Die Beurteilung muss extrahierbare und herauslösbare Bestandteile, Partikel und Adsorption umfassen.

8.2.2.2 Herauslösbare Bestandteile: die Art und Menge aus dem Filter herauslösbarer Materialien müssen mithilfe des Prozessfluids und derselben Filterart wie der für die Produktion verwendeten bestimmt werden. Wo eine Verwendung des Prozessfluids nicht möglich ist, darf ein Surrogat verwendet werden. Fluide mit ähnlichen Eigenschaften dürfen gruppiert werden, und es darf ein Fluid, das den ungünstigsten Fall darstellt, für die Prüfung verwendet werden. Wenn ein Surrogatfluid verwendet wird oder Fluide gruppiert werden, muss die Begründung dafür dokumentiert werden.

ANMERKUNG Durch eine Spülung der Filter vor der Verwendung kann die Konzentration potentieller herauslösbarer Bestandteile verringert werden.

8.2.2.3 Extrahierbare Bestandteile: Es müssen Studien durchgeführt werden, um die Abwesenheit jeglicher relevanter Toxizität von aus dem Filter extrahierbaren Stoffen nachzuweisen (siehe ISO 10993).

ANMERKUNG Daten zu extrahierbaren Bestandteilen und Tabellen zu ihrer chemischen Verträglichkeit sind im Allgemeinen beim Filterhersteller erhältlich und werden häufig als Ausgangspunkt verwendet, um zu bestimmen, ob weitere Prüfungen erforderlich sind.

8.2.2.4 Die Auswirkungen der Adsorption von Bestandteilen des Prozessfluids an das Filtermaterial auf Zusammensetzung und Konzentration des Prozessfluids müssen ausgewertet werden.

ANMERKUNG Adsorption ist der Vorgang der Verbindung von Bestandteilen des Prozessfluids mit dem Filtermaterial, der die Zusammensetzung des Filtrats beeinträchtigen kann. Faktoren, die die Adsorption beeinflussen können, sind Durchflussrate, Konzentration der Bestandteile, Einwirkzeit, Temperatur und pH-Wert.

8.2.3 Wenn eine Verringerung der Keimbelastung vor der Sterilfiltration erforderlich ist, muss die Verwendung eines Vorfilters vor dem Sterilfilter in Erwägung gezogen werden.

ANMERKUNG 1 Einige örtliche Arzneimittelagenturen legen Anforderungen für die Vorfiltration in Abhängigkeit von der Keimbelastung fest.

ANMERKUNG 2 Die Kriterien in 8.2.2.1 bis 8.2.2.3, sofern anwendbar, können auch für Vorfilter im Hinblick auf deren vorgesehenen Einsatz gelten.

8.2.4 Ein Sterilfilter, das wiederverwendet werden soll, muss ebenfalls die in 8.2, 8.3 und Abschnitt 9 festgelegten Anforderungen erfüllen.

Wenn ein Sterilfilter wiederverwendet werden soll, muss der Filteranwender:

- a) die Risiken im Zusammenhang mit der Wiederverwendung des Filters für den Sterilfiltrationsprozess eines bestimmten Fluids beurteilen und dokumentieren (siehe 6.2.1 d));
- b) effektive Validierungs- und Qualifizierungsstudien durchführen und dokumentieren, um nachzuweisen, dass die Wiederverwendung des Filters für einen bestimmten Sterilfiltrationsprozess und für ein bestimmtes Fluid die Leistung des Sterilfilters oder die Filtratqualität nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 9);
- c) die Höchstzahl der für das Filter validierten und zulässigen Wiederverwendungszyklen dokumentieren und Kontrollen implementieren, um sicherzustellen, dass Filter nicht über die validierte Höchstzahl an Zyklen hinaus wiederverwendet werden. Es müssen Aufzeichnungen über diese Kontrollen vorgehalten werden;

- d) Kontrollen implementieren, um sicherzustellen, dass mit Fluid- oder Reinigungsmittelrückständen kontaminierte oder auf irgendeine andere Art als fehlerhaft angesehene Filter nicht für die Verarbeitung nachfolgender Chargen verwendet werden. Es müssen Aufzeichnungen über diese Kontrollen vorgehalten werden.

8.3 Definition des Filtrationsprozesses

8.3.1 Die Prozessparameter müssen festgelegt, qualifiziert und dokumentiert werden. Dies schließt ein:

- a) Überwachung von Variablen wie Temperatur, Druck, Fließrate, Gesamtvolumen und Zeitspanne, um sicherzustellen, dass die Prozessparameter innerhalb der festgelegten Toleranzen bleiben;
- b) Sterilisationsverfahren für die Filterbaugruppe, das Filtersystem und den Fluidweg, einschließlich der zulässigen Grenzwerte bei kumulativen Sterilisationszeiten und/oder Anzahl von Zyklen bei anwendbaren Sterilisationsbedingungen im Fall einer mehrfachen Sterilisation und erneuten Verwendung (siehe 8.2.4);
- c) Filterkonfiguration und -einrichtung;
- d) Bedingungen des Filtrationsprozesses und ihre Toleranzen:
 - 1) Vorfiltrations-Haltezeit des Fluids und Auswirkung auf die Keimbelastung;
 - 2) Konditionierung des Filters, falls notwendig mit Fluid;
 - 3) Spülung des Filters mit Fluid;
 - 4) Filtrationszeit/Gesamtzeit, die sich das Filter in Kontakt mit dem Fluid befindet;
 - 5) Höchstanzahl von Wiederverwendungen von Sterilfiltern;
 - 6) Fließrate;
 - 7) Filtrationsvolumen;
 - 8) Temperatur;
 - 9) Druckdifferenz;
- e) Reinigungsverfahren für das Filtersystem nach der Verwendung.

ANMERKUNG 1 Angaben des Filterherstellers können bei der Entwicklung und Validierung eines Spülverfahrens nützlich sein.

ANMERKUNG 2 Eine Prüfung auf den Gesamtgehalt an organisch gebundenem Kohlenstoff (eng: total organic carbon, TOC) kann bei der Bestimmung des Mindestspülvolumens nützlich sein.

8.3.2 Die schriftlichen Verfahren müssen, sofern anwendbar, herstellungsbezogene Anforderungen an Folgendes enthalten:

- a) Inspektion der Bestandteile des Filtersystems;
- b) Montage des Filtersystems;
- c) Reinigung, Sterilisation und/oder Spülen;

- d) Zeitraum zwischen Reinigung und Sterilisation (falls zutreffend);
- e) Zeitraum zwischen Sterilisation und Gebrauch;
- f) Kontrollprüfung einschließlich Integritätsprüfung;
- g) Überwachung der Parameter von Temperatur, Druckdifferenz, Fließrate;
- h) Zeitraum zwischen Fluidfiltration und Reinigung usw.

8.3.3 Schriftliche Verfahren für die Integritätsprüfung, einschließlich Annahmekriterien und Verfahren der Fehleruntersuchung sowie Bedingungen, unter denen die Filterintegritätsprüfung wiederholt werden kann, müssen festgelegt werden (siehe 8.4).

8.3.4 Es müssen Verfahren vorliegen, um die Anzahl von Mikroorganismen vor der Sterilfiltration auf ein Minimum zu reduzieren und folglich die Beladung des Sterilfilters auf ein Minimum herabzusetzen.

8.4 Definition des Filterintegritätsprüfprozesses

8.4.1 Ein Sterilfilter, das zur Sterilisation eines Fluids verwendet wird, muss nach der Verwendung einer zerstörungsfreien Filterintegritätsprüfung unterzogen werden, ohne dass das Filter aus seinem Gehäuse entnommen wird. Die Prüfergebnisse müssen mit dem während der Validierung bestimmten Mikrobenrückhaltevermögen des Filters korrelieren.

8.4.2 Die Integrität des Filtersystems vor der Verwendung ist entscheidend, um die Produktsterilität zu gewährleisten. Beschädigungen von Filtern, beispielsweise beim Transport oder während der Sterilisation, oder unsachgemäßes Einsetzen von Filterpatronen in Gehäuse würden, falls sie unentdeckt bleiben, zu einer Produktsperre führen, wenn das Filter die Integritätsprüfung nach der Verwendung nicht besteht. Daher sollte erwogen werden, vor und nach der Filtration eine Filterintegritätsprüfung durchzuführen. Die Entscheidung, die Prüfung vor der Verwendung nicht durchzuführen, muss auf dem Ergebnis einer Risikobeurteilung basieren und dokumentiert werden.

Folgende Punkte müssen bei der Integritätsprüfung des Sterilfilters vor der Verwendung in Betracht gezogen werden:

- a) die Filterintegritätsprüfung darf die Sterilität des Sterilfilters oder des nachgelagerten Prozesses nicht beeinträchtigen;
- b) die Kompatibilität des Filterintegritätsprüfungsfluids mit dem Prozessfluid.

8.4.3 Falls der Prozess als Stufen- oder Parallelfiltersystem validiert wurde, um Sterilität für ein bestimmtes Fluid zu erreichen, wird das Filtersystem als einzelne Sterilisationseinheit angesehen, und alle Sterilfilter innerhalb des Systems müssen die Filterintegritätsprüfung nach der Verwendung bestehen.

8.4.4 In einem redundanten Filtersystem muss eine Risikobeurteilung durchgeführt werden, um zu bestimmen, ob die Leistung einer Filterintegritätsprüfung des Sekundärfilters nach der Verwendung für den Fall, dass das Primärfilter die Filterintegritätsprüfung nach der Verwendung nicht besteht, akzeptabel ist. Diese Risikobeurteilung muss als Teil der Prozessdefinition für die Filterintegritätsprüfung durchgeführt werden und darf nicht erst nach einem Nichtbestehen der Filterintegritätsprüfung erfolgen. In einem redundanten Filtersystem ist eine Filterintegritätsprüfung des (redundanten) Sekundärfilters nach der Verwendung nicht erforderlich, wenn das Primär-Sterilfilter die Filterintegritätsprüfung nach der Verwendung bestanden hat.

8.4.5 Wenn über längere Zeiträume hinweg Gasfilter, z. B. EntlüftungsfILTER, eingesetzt werden, muss die Filterintegritätsprüfung vor und nach der Verwendung sowie in angemessenen Intervallen während der Verwendung durchgeführt werden. Diese Intervalle hängen von mehreren Faktoren ab, darunter Haltezeit, Nutzungszeit (Zeitspanne), Anzahl der Prozesse (Sterilisation), Fluiddurchfluss (Volumen, Durchflussrate) usw.

8.4.6 Schriftliche Verfahren für die Filterintegritätsprüfung, einschließlich Annahmekriterien und Verfahren der Fehleruntersuchung sowie Bedingungen, unter denen die Integritätsprüfung wiederholt werden kann, müssen festgelegt werden.

9 Validierung

9.1 Allgemeines

Der Zweck der Validierung besteht in dem Nachweis, dass der in der Prozessdefinition (siehe 8.3) festgelegte Filtrationsprozess effektiv und reproduzierbar durchgeführt werden kann, um ein steriles Filtrat zu erzeugen. Die Validierung besteht aus mehreren identifizierten Schritten.

Zur Validierung der Sterilisation von Flüssigkeiten durch Filtration (siehe 9.2 bis 9.5):

- a) fluidspezifische Mikrobenrückhaltung (d. h. Sterilisationsfähigkeit des Filtermediums);
- b) Beurteilung der fluidspezifischen Parameter für die Filterintegritätsprüfung hinsichtlich 9.1 a);
- c) Interaktionen mit dem Filtermedium;
- d) Sterilisation des Filtersystems.

Zur Validierung der Sterilisation von Gasen (siehe 9.6):

- e) Nachweis der Rückhaltung einer genormten Aerosolbelastung unter festgelegten Bedingungen;
- f) Bestimmung der Parameter der Filterintegritätsprüfung;
- g) Sterilisation des Filtersystems.

9.2 Validierung der fluidspezifischen Keimrückhaltung durch Sterilfilter für Flüssigkeiten

9.2.1 Die Sterilfiltration von Flüssigkeiten muss bei der ersten Verfahrensbeurteilung (Leistungsbeurteilung) unter Anwendung einer geeigneten bakteriellen Belastungsprüfung mit mindestens einem Filter aus mindestens drei Filterlosen mit drei aufeinanderfolgenden erfolgreichen Ergebnissen validiert werden. Jedes Versagen muss untersucht werden.

ANMERKUNG 1 Diese Prüfung wird üblicherweise in einem verkleinerten Modellsystem (das eine andere Patronen- oder Scheibengröße einschließen kann, die dasselbe Filtermedium enthält) in einer Laborumgebung durchgeführt, um eine Gefährdung der Beschaffenheit der Herstellungsumgebung zu vermeiden.

ANMERKUNG 2 Angaben des Filterherstellers können bei der Entwicklung und Validierung von Verfahren für die Filterintegritätsprüfung nützlich sein.

ANMERKUNG 3 Filterhersteller veröffentlichen normalerweise Prüfverfahren und -ergebnisse, die für die Qualifizierung von Filtern für Sterilfiltrationsanwendungen verwendet werden. Diese Dokumentation unterstützt Leistungsbeurteilungsstudien zur Flüssigfiltration durch den Filteranwender, ersetzt diese jedoch nicht.

9.2.2 Um den ungünstigsten Fall einer am wenigsten rückhaltefähigen Membran darzustellen, muss mindestens ein Los der für die bakterielle Belastungsprüfung verwendeten Membranen bei der physischen Filterintegritätsprüfung vor der Verwendung einen Wert erreichen, der sich an oder nahe dem Mindestmaß der Akzeptanzspezifikation des Filterherstellers befindet.

9.2.3 Bei der Auswahl der Belastungsbedingungen zur Simulation der Herstellungsbedingungen im ungünstigsten Fall müssen die in 8.3.1 d) beschriebenen Attribute berücksichtigt werden.

9.2.4 Flüssigkeiten mit ähnlichen Eigenschaften dürfen gruppiert werden, und Flüssigkeiten, die den ungünstigsten Fall darstellen, dürfen für Bakterienrückhaltstudien verwendet werden. Begründungen für die Gruppierung von Fluiden sowie die Auswahl der Fluide, die den ungünstigsten Fall darstellen, müssen dokumentiert werden.

9.2.5 Das Prüffluid für die bakterielle Belastungsprüfung muss das zu filtrierende Fluid sein. Die Lebensfähigkeit des Prüforganismus im Fluid über die Prüfdauer im ungünstigsten Fall hinweg muss beurteilt werden. Wenn das zu filtrierende Fluid aufgrund antimikrobieller oder anderer Eigenschaften nicht verwendet werden kann, muss ein Simulationsfluid verwendet werden, oder die Simulationsbedingungen müssen geändert werden. Bei der Festlegung der Simulationsbedingungen muss Folgendes beachtet werden:

- a) Modifizierung des zu filtrierenden Fluids (z. B. Verringerung oder Beseitigung antimikrobieller Verbindungen und/oder Anpassung des pH-Werts);
- b) das Simulationsfluid muss die Fluidrezeptur und die nachstehend angeführten Merkmale möglichst gut nachahmen: pH-Wert, Viskosität, Ionenstärke, Osmolarität, Oberflächenaktivität/-spannung, Dichte und die Auswirkungen des Fluids auf die Prüforganismen;
- c) Verringerung der Einwirkzeit des Fluids auf den Organismus;
- d) Verringerung der Fluidtemperatur;
- e) Verwendung eines sehr kleinen Organismus, der gegenüber den antimikrobiellen Eigenschaften des Fluids oder Verfahrens resistent ist;
- f) Einwirkung des Fluids für die vorgesehene Kontaktzeit des Fluids auf das Filter, gefolgt von einer Belastung durch ein modifiziertes Fluid, wie in 9.2.5 a) bis d) beschrieben.

9.2.6

9.2.6.1 Die minimale Prüfkonzentration muss 1×10^7 koloniebildende Einheiten pro Quadratzentimeter (KBE/cm²) effektive Filteroberfläche betragen. Bei einem Sterilfilter mit einer Porengröße von 0,2 µm muss der Prüforganismus *Brevundimonas diminuta* (d. h. ATCC 19146) verwendet werden.

9.2.6.2 Der Prozessstrom sollte keine Organismen enthalten, die kleiner sind als *Brevundimonas diminuta*. Die Auswirkungen des Fluids auf die Zellgröße der endogenen Keimbelastung müssen beurteilt werden. Faktoren für mögliche Risiken sind:

- a) Vorhandensein von biologischem Material;
- b) Vorhandensein von Mikroorganismen, von denen bekannt ist, dass sie Filter durchdringen;
- c) Vorhandensein von pleomorphen Organismen (z. B. L-Formen in Penicillinlösung, Mykoplasmen, Leptospira).

9.2.6.3 Wenn die Annahme besteht, dass die endogene Keimbelastung Mikroorganismen enthält, die kleiner als *Brevundimonas diminuta* oder klein genug sind, um das Rückhaltevermögen des Sterilfilters zu unterschreiten, muss ein geeigneter Prüfmikroorganismus (nicht *B. diminuta*) für die Verwendung ausgewählt werden.

9.2.6.4 Wenn es nicht möglich ist, *Brevundimonas diminuta* zu verwenden, und wenn keine Mikroorganismen identifiziert wurden, die das Filter durchdringen können, muss der Anwender die Auswahl eines alternativen Prüforganismus begründen.

Wenn alternative Mikroorganismen als Prüforganismen kultiviert werden, sind die Kultivierungsbedingungen so zu wählen, dass kleine Zellen erhalten werden.

9.2.7 Wenn ein Sterilfilter mit einer Porengröße von 0,1 µm ausgewählt wird, um einen Durchtritt von Mykoplasma oder anderen Organismen, die kleiner sind als *Brevundimonas diminuta*, zu verhindern, darf als Prüforganismus *Acholeplasma laidlawii* (ATCC 23206) oder ein ähnlicher Organismus verwendet werden [6]. Die minimale Prüfkonzentration muss 1×10^7 koloniebildende Einheiten pro Quadratzentimeter (KBE/cm²) effektive Filteroberfläche betragen.

Wenn das Sterilfilter mit 0,1 µm Porengröße nur verwendet wird, um Organismen zu entfernen, die größer als oder genauso groß wie *Brevundimonas diminuta* sind, siehe 9.2.6.

9.2.8 Die Validierung der mikrobiellen Aspekte der Belastungsprüfung muss sicherstellen, dass:

- a) die Prüforganismen in einem Fluidvolumen verteilt sind, dessen Gesamtvolumen repräsentativ für die Produktionschargengröße und die effektive Filteroberfläche ist, es sei denn, antimikrobielle Eigenschaften erfordern einen anderen Ansatz;

ANMERKUNG Dies kann eine Rezirkulation des Fluids erforderlich machen, wenn die Belastungsprüfung in einem verkleinerten System durchgeführt wird.

- b) die Lebendkeimzahl der Prüfsuspension an einer geeigneten Anzahl von Proben bestimmt wird, die über die gesamte Prüfzeitspanne entnommen werden, um aufzuzeigen, dass die vorgesehene Belastung vorhanden ist und für die Zeitspanne der Prüfung gleichmäßig und lebensfähig bleibt;
- c) die Belastung zur Validierung unter Bedingungen durchgeführt wird, die die während der routinemäßigen Herstellung zulässigen Bedingungen im ungünstigsten Fall simulieren;
- d) das Prüfverfahren in der Lage ist, eine geringe Anzahl von Prüforganismen aus dem Filtrat wiederzugewinnen.

ANMERKUNG Dies kann durch die Verwendung einer Positivkontrolle erreicht werden, um den Durchtritt des Prüforganismus nachzuweisen, z. B. Durchtritt von *B. diminuta* durch eine Membran mit einer Nennporengröße von 0,45 µm oder Durchtritt von *A. laidlawii* durch eine Membran mit einer Nennporengröße von 0,2 µm.

9.2.9 Die Annahmekriterien müssen eine Anforderung enthalten, dass es nicht zu einem Durchtritt des Prüforganismus durch die drei Prüffilter kommen darf. Die Positivkontrolle muss in jeder Prüfung gültig sein.

9.2.10 Die Rückhaltedaten aus der bakteriellen Belastungsprüfung müssen verwendet werden, um Mindestspezifikationen für die Integritätsprüfung eines Produktionsfilters festzulegen.

ANMERKUNG 1 Wenn durch die Validierung ein reproduzierbares Verhältnis zwischen dem fluidspezifischen Bakterienrückhaltevermögen eines Sterilfilters und der physischen Integrität dieses Filters erarbeitet wird, werden geeignete zerstörungsfreie Filterintegritätstests vor und nach der Filtration verwendet, um zu bestimmen, ob ein vollständiger Produktionsfiltrationsprozess erfolgreich durchgeführt wurde (siehe 8.4).

ANMERKUNG 2 Diese Spezifikationen werden verwendet, um zu bestimmen, ob ein Produktionsfiltrationsprozess erfolgreich durchgeführt wurde, da eine bakterielle Belastungsprüfung eine zerstörende Prüfung ist, die für Produktionsfilter nicht praxistauglich ist.

9.2.11 Der Filteranwender muss Bedingungen für die routinemäßige Verarbeitung festlegen, die innerhalb der nachgewiesenen Parameter liegen, um während der Validierung ein steriles Filtrat zu erhalten.

9.3 Validierung der Filterintegritätsprüfung für Sterilfilter für Flüssigkeiten

Das Befeuchtungsfluid für die Filterintegritätsprüfung muss auf Basis entweder der vom Filterhersteller empfohlenen Standard-Befeuchtungsfluide (wie z. B. Wasser und Isopropylalkohollösungen) oder des zu filtrierenden Fluids (wie z. B. Arzneimittelprodukt, Zwischenprodukte und Pufferlösungen) ausgewählt werden. Wenn Letzteres ausgewählt wird, muss eine geeignete Prüfspezifikation festgelegt und qualifiziert werden.