

DIN EN ISO 13408-6

ICS 11.080.01

Entwurf

Einsprüche bis 2019-06-12
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 13408-6:2013-07

**Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge –
Teil 6: Isolatorensysteme (ISO/DIS 13408-6:2019);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 13408-6:2019**

Aseptic processing of health care products –
Part 6: Isolator systems (ISO/DIS 13408-6:2019);
German and English version prEN ISO 13408-6:2019

Traitement aseptique des produits de santé –
Partie 6: Systèmes isolateurs (ISO/DIS 13408-6:2019);
Version allemande et anglaise prEN ISO 13408-6:2019

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2019-04-12 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, Saatwinkler Damm 42/43, 13627 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 90 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 13408-6:2019) 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-Normungsausschuss Medizin (NAMed).

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

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

ISO 13408-1:2008	siehe	DIN EN ISO 13408-1:2011-09
ISO 13408-1:2008/Amd. 1	siehe	DIN EN ISO 13408-1:2013-08
ISO 13408-4	siehe	DIN EN ISO 13408-4
ISO 13408-5	siehe	DIN EN ISO 13408-5
ISO 14644-1	siehe	DIN EN ISO 14644-1
ISO 14644-7:2004	siehe	DIN EN ISO 14644-7:2005-01
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1
ISO/TS 17665-2	siehe	DIN ISO/TS 17665-2

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 13408-6:2013-07 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Änderungen an der Einleitung;
- b) Änderungen am Anwendungsbereich;
- c) Ergänzung des neuen Abschnittes 5, „Grundprinzip von Isolatorsystemen“;
- d) Ergänzung des Risikomanagementkonzeptes in Abschnitt 6 „Isolatorsystem-Spezifikation“;
- e) Hinzufügung des neuen informativen Anhangs A „Transferöffnungen für tragbare und fahrbare Geräte“;
- f) Ergänzung um den neuen informativen Anhang B „Isolatorsystem — Begriffsbezogene Grundschemata und Flussdiagramm von Luft und Materialien“;
- g) Aufnahme des neuen informativen Anhangs C „Isolatorsystem — Kritische Oberflächen im Isolatorsystemen“.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

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 13408-1:2013-08, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2008 + Amd 1:2013); Deutsche Fassung EN ISO 13408-1:2011 + A1:2013*

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

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

DIN EN ISO 14644-1, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration*

DIN EN ISO 14644-7:2005-01, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 7: SD-Module (Reinlufthauben, Handschuhboxen, Isolatoren und Minienvironments) (ISO 14644-7:2004); Deutsche Fassung EN ISO 14644-7:2004*

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

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*

DIN ISO/TS 17665-2, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze — Teil 2: Leitfaden für die Anwendung von ISO 17665-1*

— Leerseite —

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 6: Isolatorenssysteme (ISO/DIS 13408-6:2019)

Traitement aseptique des produits de santé — Partie 6 : Systèmes isolateurs (ISO/DIS 13408-6:2019)

Aseptic processing of health care products — Part 6: Isolator systems (ISO/DIS 13408-6:2019)

ICS:

Deskriptoren:

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

STD Version 2.9p

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189]	5
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169]	7
Anhang ZC (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 98/79/EG [Amtsblatt L 331]	9
Anhang ZD (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745	11
Anhang ZE (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/746	14
Vorwort	16
Einleitung	17
1 Anwendungsbereich	18
2 Normative Verweisungen	18
3 Begriffe	18
4 Elemente eines Qualitätssicherungssystems	19
5 Grundprinzip von Isolatorsystemen	19
5.1 Allgemeines	19
5.2 Unterdruckisolatoren	20
6 Isolatorsystem-Spezifikation	21
6.1 Allgemeines	21
6.2 Risikomanagement	21
6.2.1 Allgemeines	21
6.2.2 Unterdruckisolatoren	22
6.3 Spezifikation auf Grundlage der Anforderungen des Anwenders	22
7 Auslegung von Isolatorsystemen	22
7.1 Allgemeines	22
7.2 Konstruktionswerkstoffe	23
7.3 Luftaufbereitungssystem	23
7.3.1 Allgemeines	23
7.3.2 Luftwechselrate	23
7.3.3 Luftströmungsprofil	23
7.3.4 Temperatur/Luftfeuchte	24
7.3.5 Partikelbezogene Spezifikationen der Luft	24
7.3.6 Rückführung von Luft	24

7.3.7	Druckdifferenzen	24
7.4	Bedienerschnittstelle	25
7.4.1	Handschuhe/Ärmel für Isolatoren	25
7.4.2	Anzüge/Halbanzüge	25
7.4.3	Zugang zum Isolator bzw. zu den Transfersystemen	25
7.4.4	Transferöffnungen.....	26
7.5	Isolator-Hilfseinrichtung.....	26
7.5.1	Tragbare und fahrbare Geräte.....	26
7.6	Klassifizierung des umgebenden Raumes	26
7.7	Verfahrensbezogene Versorgungseinrichtungen	26
8	Validierung.....	27
8.1	Allgemeines	27
8.2	Designqualifizierung	27
8.2.1	Allgemeines	27
8.2.2	Anwendung von Produkt/Verfahren.....	27
8.2.3	Ergonomie.....	27
8.2.4	Reinigung.....	28
8.2.5	Biodekontamination.....	29
8.2.6	Entwicklung und Validierung von Verfahren der Biodekontamination	29
8.2.7	Wahl des Mittels für die Biodekontamination	30
8.2.8	Erzeugung und Prüfung des Mittels für die Biodekontamination	30
8.2.9	Parameter der Biodekontamination	30
8.2.10	Belüftung und Grenzwerte für Rückstände	31
8.2.11	Logarithmische Verringerung der Sporen	31
8.2.12	Biodekontamination der Oberflächen von Gegenständen.....	31
8.2.13	Entwicklung und Validierung von Sterilisationsverfahren.....	32
8.3	Abnahmebeurteilung	32
8.3.1	Allgemeines	32
8.3.2	Inbetriebnahme	32
8.4	Funktionsbeurteilung	33
8.5	Leistungsbeurteilung	34
8.5.1	Allgemeines	34
8.5.2	Reinigung.....	34
8.5.3	Biodekontamination.....	34
8.5.4	Prüfungen mittels Verfahrenssimulation	35
8.6	Überprüfung und Bestätigung der Validierung.....	35
8.7	Erneute Beurteilung.....	35
9	Routineüberwachung und -kontrolle.....	35
9.1	Verfahrensanweisungen	35
9.2	Systemintegrität.....	35
9.3	Überwachung des Verfahrens der Biodekontamination	36
9.4	Umgebungsüberwachung.....	36
9.5	Prüfung von Änderungen	37
9.6	Wartung und Kalibrierung	37
10	Schulung des Personals	37
Anhang A (informativ) Transferöffnungen für tragbare und fahrbare Geräte.....		39
Anhang B (informativ) Isolatorensystem — Begriffsbezogenes Grundschema und Flussdiagramm der Luft und Materialien.....		42
Anhang C (informativ) Isolatorensystem — Kritische Oberflächen im Isolatorensystem		43
Literaturhinweise		44

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 13408-6:2019) 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 13408-6:2011 + A1:2013 ersetzen.

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

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, Anhang ZB, Anhang ZC und zusätzlich Anhang ZD und Anhang ZE, die Bestandteile dieses Dokuments sind.

Die folgenden in Bezug genommenen Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen). Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Jedoch sollte der Anwender bei der Anwendung dieser Norm im Sinne von Anhang ZA stets überprüfen, ob in Bezug genommene Dokumente ersetzt worden sind und ob deren betreffende Inhalte weiterhin als der allgemein anerkannte Stand der Technik erachtet werden können.

Wenn im Text der ISO-Norm auf eine IEC- oder ISO-Norm verwiesen wird, muss dies als normative Verweisung auf die entsprechende EN-Norm, sofern vorhanden, und andernfalls auf die datierte Ausgabe der ISO- oder IEC-Norm, wie unten aufgeführt, verstanden werden.

ANMERKUNG Die Art und Weise, wie auf diese in Bezug genommenen Dokumente in normativen Anforderungen verwiesen wird, bestimmt das Ausmaß (als Ganzes oder teilweise), in dem sie gelten.

Tabelle — Zusammenhang zwischen normativen Verweisungen und datierten EN- und ISO-Normen

Normative Verweisungen wie in Abschnitt 2 der ISO-Norm aufgeführt	Entsprechende datierte Norm	
	EN	ISO
ISO 10648-1:1997	Keine entsprechend datierte Norm	ISO 10648-1:1997
ISO 13408-1:2008	EN ISO 13408-1:2015	ISO 13408-1:2008
ISO 13408-1:1/Amd 1:2013	EN ISO 13408-1:2011+A1:2013	ISO 13408-1:1/Amd 1:2013
ISO 13408-4	EN ISO 13408-4:2011	ISO 13408-4:2005
ISO 13408-5	EN ISO 13408-5:2011	ISO 13408-5:2006
ISO 14644-7:2004	EN ISO 14644-7:2004	ISO 14644-7:2004
ISO/IEC 90003	Keine entsprechend datierte Norm	ISO/IEC 90003:2014

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 13408-6:2019 wurde von CEN als prEN ISO 13408-6:2019 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Anhang ZA (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189]

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Mandats, M/295 bezüglich der Erarbeitung von Europäischen Normen zu Medizinprodukten erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte bereitzustellen [Amtsblatt L 189].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie 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 Anforderungen der Richtlinie und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Richtlinie 90/385/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 4, 5, 8, 9 und 10 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZA 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 Anforderung nicht in der Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie 90/385/EWG [Amtsblatt L 189]

Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
7	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	<p>Diese Norm stellt Anforderungen an Spezifikation, Auswahl, Qualifizierung, Biodekontamination, Validierung, Betrieb und Kontrolle von Isolatorsystemen in Bezug auf aseptische Herstellung.</p> <p>Diese grundlegende Anforderung wird nur in Bezug auf Einrichtungen berücksichtigt, für die der Einsatz von Isolatoren zur aseptischen Herstellung zweckmäßig ist.</p> <p>In Verbindung mit EN ISO 13408-1 wird diese relevante grundlegende Anforderung in dieser Internationalen Norm nur teilweise behandelt.</p> <p>Die Auslegung und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität bei Transport und Lagerung sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Herstellung als diejenigen, die mit der Anwendung von Isolatoren zur aseptischen Herstellung verbunden sind, sind nicht abgedeckt.</p>

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange 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.

Anhang ZB (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169]

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Mandats, M/295 bezüglich der Erarbeitung von Europäischen Normen zu Medizinprodukten erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte bereitzustellen [Amtsblatt L 169].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie 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 Anforderungen der Richtlinie und der zugehörigen EFTA-Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Richtlinie 93/42/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11 und 12 der Richtlinie 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 Anforderung nicht in der Tabelle ZB.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG [Amtsblatt L 169]

Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
8,3	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	<p>Diese Norm stellt Anforderungen an Spezifikation, Auswahl, Qualifizierung, Biodekontamination, Validierung, Betrieb und Kontrolle von Isolatorsystemen in Bezug auf aseptische Herstellung.</p> <p>Diese grundlegende Anforderung wird nur in Bezug auf Einrichtungen berücksichtigt, für die der Einsatz von Isolatoren zur aseptischen Herstellung zweckmäßig ist.</p> <p>In Verbindung mit EN ISO 13408-1 wird diese relevante grundlegende Anforderung in dieser Europäischen Norm nur teilweise behandelt. Die Auslegung und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität bei Transport und Lagerung sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Herstellung als diejenigen, die mit der Anwendung von Isolatoren zur aseptischen Herstellung verbunden sind, sind nicht abgedeckt.</p>
8.4	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	<p>Diese relevante grundlegende Anforderung wird in dieser Europäischen Norm nur teilweise behandelt. Andere Aspekte der Herstellung als diejenigen, die mit der Anwendung von Isolatoren zur aseptischen Herstellung verbunden sind, sind nicht abgedeckt. Diese grundlegende Anforderung wird nur in Bezug auf Einrichtungen berücksichtigt, für die der Einsatz von Isolatoren zur aseptischen Herstellung zweckmäßig ist.</p>

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange 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.

Anhang ZC (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 98/79/EG [Amtsblatt L 331]

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Mandats, M/252 bezüglich der Erarbeitung von Europäischen Normen zu In-vitro-Diagnostika erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika bereitzustellen [Amtsblatt L 331].

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

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der Richtlinie 98/79/EG stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen Teil A: 1, 2 und 5 und Teil B: 1, 2, 3, 5, 6 und 7 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZC 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 Anforderung nicht in der Tabelle ZC.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Tabelle ZC.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie 98/79/EG [Amtsblatt L 331]

Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 98/79/EG	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
B.2.3	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	<p>Diese Norm stellt Anforderungen an Spezifikation, Auswahl, Qualifizierung, Biodekontamination, Validierung, Betrieb und Kontrolle von Isolatorsystemen in Bezug auf aseptische Herstellung.</p> <p>Diese grundlegende Anforderung wird nur in Bezug auf Einrichtungen berücksichtigt, für die der Einsatz von Isolatoren zur aseptischen Herstellung zweckmäßig ist.</p> <p>In Verbindung mit EN ISO 13408-1 wird diese relevante grundlegende Anforderung in dieser Europäischen Norm nur teilweise behandelt. Die Auslegung und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität bei Transport und Lagerung sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Herstellung als diejenigen, die mit der Anwendung von Isolatoren zur aseptischen Herstellung verbunden sind, sind nicht abgedeckt.</p>
B.2.4	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	<p>Diese relevante grundlegende Anforderung wird nur in Bezug auf Einrichtungen berücksichtigt, für die der Einsatz von Isolatoren zur aseptischen Herstellung zweckmäßig ist.</p>

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange 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.

Anhang ZD (informativ)

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

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) 2017/745 vom 5. April 2017 über Medizinprodukte bereitzustellen [Amtsblatt L 117].

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

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 „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich und angemessen“ verringert, „beseitigt oder soweit wie möglich verringert“, „beseitigt oder soweit 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 Dieser Anhang ZD 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 ZD.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

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

Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
11.3	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	<p>Diese Norm stellt Anforderungen an Spezifikation, Auswahl, Qualifizierung, Biodekontamination, Validierung, Betrieb und Kontrolle von Isolatorsystemen in Bezug auf aseptische Herstellung.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur in Bezug auf Einrichtungen berücksichtigt, für die der Einsatz von Isolatoren zur aseptischen Herstellung zweckmäßig ist.</p> <p>In Verbindung mit EN ISO 13408-1 wird diese relevante grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung in dieser Europäischen Norm nur teilweise behandelt. Die Auslegung und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Herstellung als diejenigen, die mit der Aufrechterhaltung eines bestimmten mikrobiellen Zustands durch aseptische Herstellung in einem Isolator verbunden sind, sind nicht abgedeckt.</p>
11.4, nur der erste Satz	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	<p>Diese Norm stellt Anforderungen an Spezifikation, Auswahl, Qualifizierung, Biodekontamination, Validierung, Betrieb und Kontrolle von Isolatorsystemen in Bezug auf aseptische Herstellung.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur in Bezug auf Einrichtungen berücksichtigt, für die der Einsatz von Isolatoren zur aseptischen Herstellung zweckmäßig ist.</p> <p>In Verbindung mit EN ISO 13408-1 wird diese relevante grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung in dieser Europäischen Norm nur teilweise behandelt. Die Auslegung und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität sind nicht abgedeckt. Der Nachweis, dass die Unversehrtheit der Verpackung bis zum Zeitpunkt des Gebrauchs aufrechterhalten wird, ist nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Herstellung als diejenigen, die mit der Aufrechterhaltung der Sterilität während der aseptischen Herstellung in einem Isolator verbunden sind, sind nicht abgedeckt.</p>

Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/745	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
11.5	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	<p>Diese Norm stellt Anforderungen an Spezifikation, Auswahl, Qualifizierung, Biodekontamination, Validierung, Betrieb und Kontrolle von Isolatorsystemen in Bezug auf aseptische Herstellung.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur in Bezug auf Einrichtungen berücksichtigt, für die der Einsatz von Isolatoren zur aseptischen Herstellung zweckmäßig ist.</p> <p>In Verbindung mit EN ISO 13408-1 wird diese relevante grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung in dieser Europäischen Norm nur teilweise behandelt. Die Auslegung und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Herstellung als diejenigen, die mit der Aufrechterhaltung der Sterilität während der aseptischen Herstellung in einem Isolator verbunden sind, sind nicht abgedeckt.</p>

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange 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.

Anhang ZE (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 bereitzustellen [Amtsblatt L 117].

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

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 „weitestgehend“ verringert, „soweit wie nach vernünftigen Ermessen möglich“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich und angemessen“ verringert, „beseitigt oder soweit 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 Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZE 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 ZE.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

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

Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der Verordnung (EU) 2017/746	Abschnitt(e)/Unterabschnitt(e) dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
11.2	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	<p>Diese Norm stellt Anforderungen an Spezifikation, Auswahl, Qualifizierung, Biodekontamination, Validierung, Betrieb und Kontrolle von Isolatorsystemen in Bezug auf aseptische Herstellung.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur in Bezug auf Einrichtungen berücksichtigt, für die der Einsatz von Isolatoren zur aseptischen Herstellung zweckmäßig ist.</p> <p>In Verbindung mit EN ISO 13408-1 wird diese relevante grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung in dieser Europäischen Norm nur teilweise behandelt. Die Auslegung und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Herstellung als diejenigen, die mit der Aufrechterhaltung eines bestimmten mikrobiellen Zustands durch aseptische Herstellung in einem Isolator verbunden sind, sind nicht abgedeckt.</p>
11.3	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	<p>Diese Norm stellt Anforderungen an Spezifikation, Auswahl, Qualifizierung, Biodekontamination, Validierung, Betrieb und Kontrolle von Isolatorsystemen in Bezug auf aseptische Herstellung.</p> <p>Diese grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung wird nur in Bezug auf Einrichtungen berücksichtigt, für die der Einsatz von Isolatoren zur aseptischen Herstellung zweckmäßig ist.</p> <p>In Verbindung mit EN ISO 13408-1 wird diese relevante grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderung in dieser Europäischen Norm nur teilweise behandelt. Die Auslegung und Verpackung zur Aufrechterhaltung der Sterilität sind nicht abgedeckt. Andere Aspekte der Herstellung als diejenigen, die mit der Aufrechterhaltung der Sterilität während der aseptischen Herstellung in einem Isolator verbunden sind, sind nicht abgedeckt.</p>

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange 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.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (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 Themen 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 zweite Ausgabe ersetzt die erste Ausgabe (ISO 13408-6:2005), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- Änderungen an der Einleitung;
- Änderungen am Anwendungsbereich;
- Ergänzung eines neuen Abschnitts 5, Grundprinzip von Isolatorensystemen;
- Ergänzung des Risikomanagement-Ansatzes in Abschnitt 6 „Isolatorensystem-Spezifikation“;
- Ergänzung eines neuen informativen Anhangs A „Transferöffnungen für tragbare und fahrbare Geräte“;
- Ergänzung eines neuen informativen Anhangs B „Isolatorensystem — Begriffsbezogenes Grundschema und Flussdiagramm der Luft und Materialien“;
- Ergänzung eines neuen informativen Anhangs C „Kritische Oberfläche von Isolatorensystemen (Beispiel)“.

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

Einleitung

Ein als „steril“ gekennzeichnetes Produkt für die Gesundheitsfürsorge wird unter Anwendung angemessen ausgelegter, validierter und kontrollierter Verfahren hergestellt. Soweit möglich, wird das Produkt am Ende in seinem verschlossenen Endbehälter sterilisiert. Ist dies nicht realisierbar, wird das Produkt aseptisch hergestellt.

Die aseptische Herstellung stellt ein anspruchsvolles Arbeitsgebiet dar, das dafür bestimmt ist, die Sterilität während sämtlicher Phasen der Vorbereitung, Herstellung, Abfüllung und Endverpackungsabdichtung aufrechtzuerhalten. Sie stützt sich auf eine Reihe von Faktoren zur Verhinderung der Rekontamination zuvor sterilisierter Bestandteile während der Fertigung des Produkts und seiner Abfüllung in einen Endbehälter.

Ein wirksames Risikomanagement-System, das die Gestaltung der aseptischen Herstellung (einschließlich der Anwendung der Technologie zur Abtrennung mittels Barrieren), die Validierung und Kontrolle behandelt und die Kontaminationsrisiken ermittelt, beurteilt, beseitigt (sofern zutreffend) und beherrscht, ist eine Voraussetzung zur Sicherstellung der Sterilität für aseptisch hergestellte Produkte.

Zum Schützen des kritischen Arbeitsbereiches eines aseptischen Arbeitsbereiches vor nicht lebensfähigen Partikeln und mikrobiologischer Kontamination und zum Trennen der Prozessbediener vom kritischen Arbeitsbereich gibt es verschiedene Trennsysteme.

Diese Systeme reichen von Einrichtungen mit geregelter Luftstrom auf Grundlage von aerodynamischen Schutz bis zu Trennbarrieren, die physikalischen und aerodynamischen Schutz kombinieren, um die externe Reinraumumgebung vom kritischen Arbeitsbereich zu trennen, die Exposition der Prozessbediener gegenüber diesem Bereich zu minimieren und dadurch die Möglichkeiten der Kontamination während der Herstellung zu verringern.

Isolatorensysteme stellen eine physikalische Trennung bereit, während gleichzeitig der Bedienereingriff in die kontrollierte Arbeitsumgebung unter Barrierebedingungen ermöglicht wird, üblicherweise über dichte Handschuh-Ärmel-Systeme, die mittels Handschuhöffnungen physikalisch mit der (den) als Barriere dienenden Trennwand (-wänden) verbunden sind. Für die Einrichtung einer kontrollierten Umgebung wird die Verminderung von lebensfähigen und nicht lebensfähigen Partikeln durch validierte und reproduzierbare Reinigungs- und Biodekontaminationsverfahren erzielt, üblicherweise durch die Anwendung automatischer Verfahren.

Zusätzlich zur Kontrolle der Biokontamination und nicht lebensfähigen Partikel können Isolatorensysteme Kontrollfunktionen einschließen, die zusammen mit den Arbeitsabläufen für die Einschließung des Produktes sorgen, um Kreuzkontamination zwischen Prozesskontaminanten und Produktchargen einzuschränken und Risiken für die Bediener zu handhaben.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Anforderungen für Isolatorensysteme fest und stellt einen Leitfaden zur Spezifikation, Auswahl, Qualifizierung, Biodekontamination, Validierung, zum Betrieb und zur Kontrolle von Isolatorensystemen im Zusammenhang mit der aseptischen Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge und der Herstellung von zellbasierten Produkten für die Gesundheitsfürsorge zur Verfügung.

Dieses Dokument legt keine Anforderungen für Barriersysteme mit beschränktem Zugang (RABS, en: restricted access barrier system) fest.

Dieses Dokument ersetzt keine nationalen behördlichen Anforderungen, wie z. B. Gute Herstellungspraktiken (en: Good Manufacturing Practices, GMP) und/oder Anforderungen von Arzneibüchern, die insbesondere nationale oder regionale Zuständigkeiten betreffen.

Dieses Dokument legt keine Anforderungen für Isolatoren fest, die für Sterilitätsprüfungen verwendet werden, jedoch könnten einige der Grundsätze und Angaben in diesem Dokument auf diese Anwendung anwendbar sein.

Diese Internationale Norm definiert keine Eindämmungsanforderungen für die Biosicherheit.

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 10648-1:1997, *Containment enclosures — Part 1: Design principles*

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

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

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

ISO 13408-5, *Aseptic processing of health care products — Part 5: Sterilization in place*

ISO 14644-7:2004, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 7: Separative devices (clean air hoods, gloveboxes, isolators and mini-environments)*

ISO/IEC 90003, *Software engineering — Guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer software*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 11139:2018 und die folgenden Begriffe.

3.1
Isolator-Hilfseinrichtung
Einrichtung, die am Isolator angebracht oder von diesem abgenommen werden kann, während die Trennung von innerer und äußerer Umgebung sichergestellt wird

3.2
Biodekontamination
Entfernung und/oder Verringerung biologischer Kontaminationen auf ein vertretbares Niveau

3.3

Dekontaminationseinrichtung

Einrichtung zum Zuführen des (wirksamen) Mittels für das Dekontaminationsverfahren

3.4

Isolator

<aseptische Herstellung> geschlossene Umhüllung, die in der Lage ist, das Eindringen von Kontaminanten durch eine physische Abtrennung des Inneren vom Äußeren zu verhindern, die einer reproduzierbaren Biodekontamination des Innenraums unterzogen werden kann und bei der das Bedienungspersonal durch eine absolute physische Barriere immer vollständig vom Innenraum der Umhüllung getrennt bleibt

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei geltenden Eindämmungsanforderungen (d. h. aseptische Herstellung gefährlicher Stoffe) ist auch der Austritt zu verhindern.

3.5

Isolatorenssystem

Isolator mit Transfersystem(en) und Isolator-Hilfseinrichtung(en)

3.6

Sicherheitsdatenblatt

SDS

(en: safety data sheet)

Dokument, welches die Eigenschaften eines Stoffes, seine möglichen gefährlichen Auswirkungen auf Mensch und Umwelt und die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Handhabung und Entsorgung des Stoffes festlegt

3.7

Transferöffnung

Einrichtung, die als Schnittstelle zwischen den Innenräumen eines Isolators und einer Isolator-Hilfseinrichtung dient

Anmerkung 1 zum Begriff: Siehe Beispielbilder in Anhang A.

3.8

Transfersystem

Gerät(e) und Verfahren, die das Einbringen und/oder Entnehmen von Material in einen/aus einem Isolator ohne Beeinträchtigung der Beschaffenheit der Umgebung ermöglichen

4 Elemente eines Qualitätssicherungssystems

Die in ISO 13408-1:2008, Abschnitt 4, definierten Qualitätselemente müssen umgesetzt werden, um die Lenkung aller Tätigkeiten, die Isolatorenssysteme beeinflussen, sicherzustellen.

5 Grundprinzip von Isolatorenssystemen

5.1 Allgemeines

Ein Isolatorenssystem umfasst ein Gerät oder eine Zusammenstellung von Geräten, das/die eine kontrollierte Umgebung bereitstellen, die für eine aseptische Herstellung geeignet ist und vom Bediener und von der umliegenden Umgebung mittels Barrieretechnologien getrennt werden muss. Ein Isolatorenssystem besteht aus einem Isolator, dessen Betriebsmittel und dessen Umgebung und kann Transfersysteme und Isolator-Hilfseinrichtungen einschließen.

Die Bewegung von Materialien in den Isolator hinein oder aus diesem heraus stellt ein Hauptrisiko bei der Aufrechterhaltung der Beschaffenheit der kontrollierten Umgebung dar. Die Materialien werden

üblicherweise vor der Biodekontamination in den Isolator eingebracht. Nach der Biodekontamination des Isolators und während des Betriebs muss der Materialeintritt in und -austritt aus dem Isolator über Transfersysteme erfolgen, die die Beschaffenheit der kontrollierten Umgebung aufrechterhalten.

Isolatorenssysteme müssen entsprechend ihres Aufbaus und Betriebs ihrer Transfersysteme in offene und geschlossene Systeme eingestuft werden.

Geschlossene Isolatorenssysteme müssen ausschließlich Transfersysteme enthalten, die die kontrollierte Umgebung während des Betriebs von der umliegenden Umgebung durch Einsatz einer festen physischen Barriere trennen. Ein geschlossenes System muss die Bewegung von Materialien durch das System auf definierte Chargen beschränken.

ANMERKUNG 1 Zu den Beispielen gehören Autoklaven, Durchgangskammern (Schleusen) und Behälter mit Schnell-Transferöffnungen (RTP, en: rapid transfer port).

Offene Isolatorenssysteme müssen mindestens ein Transfersystem enthalten, das die kontrollierte Umgebung von der umliegenden Umgebung durch Einsatz einer flüssigen Barriere trennt. Offene Systeme müssen die stetige Materialbewegung durch das Isolatorenssystem zulassen.

ANMERKUNG 2 Zu den Beispielen gehören Mauselöcher, Entpyrogenisierungstunnel und Elektronenstrahlssysteme.

Tragbare und fahrbare Geräte mit aseptischen Transferöffnungen können während des Betriebs den Anschluss eines Isolators an eine andere aseptische Umgebung ermöglichen.

Die Spezifikation eines Transfersystems muss die Beschaffenheit der umliegenden Umgebung, ob das Transfersystem für den Eintritt oder Austritt von Gegenständen bestimmt ist und die Eigenschaften der zu überführenden Gegenstände berücksichtigen.

Die Isolatorenssystem-Auslegung muss Schutzmaßnahmen für die Aufrechterhaltung der Beschaffenheit der kontrollierten Umgebung einschließen, die auf dem Risikomanagement beruhen.

Dem Isolator und den Transfersystemen zugeführte Luft muss durch ein Filter, üblicherweise ein Hochleistungs-Schwebstofffilter (HEPA-Filter) oder besser, geleitet werden, das die Reinheit der Luft auf ein für die kontrollierte Umgebung angemessenes Niveau erhöhen muss. Die Oberflächen des Isolatorensystems müssen biodekontaminiert werden. In die kontrollierte Umgebung eintretende Materialien müssen ein Reinheitsniveau haben, das der kontrollierten Umgebung gleichwertig oder besser ist.

Direkt mit dem Produkt in Berührung kommende Oberflächen von Gegenständen innerhalb der kontrollierten Umgebung müssen sterilisiert werden. Der Zugang von Bedienern zu innerhalb des Isolatorensystems befindlichen Gegenständen muss über eine physische Barriere (z. B. Handschuh) erfolgen. Direkt mit dem Produkt in Berührung kommende Oberflächen von Gegenständen innerhalb der kontrollierten Umgebung müssen durch ein validiertes Verfahren sterilisiert werden (siehe 8.2.1).

ANMERKUNG 3 Die meisten Isolatoren werden unter Überdruckbedingungen betrieben.

ANMERKUNG 4 Bezüglich eines Beispielaufbaus eines Isolatorensystems siehe Anhang B.

5.2 Unterdruckisolatoren

Ein Unterdruckisolator schützt den Bediener und die umliegende Umgebung durch Bereitstellen einer Eindämmung während der Herstellung gefährlicher oder hochwirksamer Produkte. Er kann zur Unterstützung beim Management hinsichtlich Produktqualität, Eindämmung, Biokontaminationsrisiko (sofern zutreffend) und Sicherheitsfragen eingesetzt werden. Zum Verwirklichen der Eindämmung muss der kritische Arbeitsbereich innerhalb des Isolators bei einem Unterdruck im Vergleich zu der das Isolatorensystem umschließenden Umgebung gehalten werden. Das Risikomanagement muss die Auswirkung der Beschaffenheit der umliegenden Umgebung, der Transfersysteme des Isolators und dessen

Grad der Unversehrtheit oder Leckdichte in Bezug auf die Aufrechterhaltung der kontrollierten Umgebung berücksichtigen.

6 Isolatorensystem-Spezifikation

6.1 Allgemeines

Der Zweck dieser Tätigkeit besteht in der Festlegung des Isolatorensystems für die aseptische Herstellung. Die Designspezifikation orientiert sich an der Risikobeurteilung der vorgesehenen Verwendung(en) des Isolatorensystems.

6.2 Risikomanagement

6.2.1 Allgemeines

Bezüglich des Risikomanagements gelten die folgenden zusätzlichen Anforderungen zu ISO 13408-1:2008, 5.2.

Der Risikomanagement-Prozess muss aus einem kontinuierlichen Zyklus von Risikobeurteilung, Risikobeherrschung und Risikoreview bestehen. Er darf auf ICH Q9 und/oder ISO 14971 Bezug nehmen. Die Risikobeurteilung muss bei der Entwicklung, Spezifikation, Validierung und während des Betriebs des Isolatorensystems angewendet werden.

Die Risikobeurteilung für das Isolatorensystem muss Folgendes umfassen, ist aber nicht darauf beschränkt:

- a) umliegende Umgebung;
- b) Konstruktionswerkstoffe;
- c) Konfiguration, einschließlich Eignung für dessen Zweckbestimmung;
- d) Isolator;
- e) Transfersystem (insbesondere, wenn ein Mauselloch und/oder ein tragbares bzw. fahrbares Gerät vorliegt);
- f) Bedienerschnittstelle
- g) Luftaufbereitungssystem;
- h) Betriebsleitsystem;
- i) Überwachung der inneren Umgebung;
- j) Reinigung;
- k) Biodekontamination;
- l) Wartung;
- m) die Verwendung geeigneter Schutzeinrichtungen zum Aufrechterhalten der Sicherstellung der Sterilität und zum Erreichen der Sicherheitsziele für Bediener von Isolatoren;
- n) Eindämmung.

6.2.2 Unterdruckisolatoren

Die Risikobeurteilung für ein Unterdruckisolatorensystem muss die zusätzlichen Risiken behandeln, die für diese Art Isolatorensystem spezifisch sind, einschließlich (jedoch nicht beschränkt auf) das Risiko, dass Mikroorganismen und Partikel enthaltende Luft in das Isolatorensystem eintreten könnte, sowie das Risiko, dass aus dem Isolatorensystem austretende Luft und Materialien ein Kontaminationsrisiko für den Bediener und die umliegende Umgebung darstellen könnte. Die Begründung für die Entscheidung der Klassifizierung des umgebenden Raumes muss in der Risikobeurteilung dokumentiert werden.

6.3 Spezifikation auf Grundlage der Anforderungen des Anwenders

Die Spezifikation beschreibt ausführlich die Auslegungsanforderungen des Isolatorensystems entsprechend des Ergebnisses des Risikobeurteilungsprozesses.

Dies muss Folgendes umfassen, ist jedoch nicht darauf beschränkt:

- a) Einschränkungen bezüglich räumlicher Abmessungen und Masse;
- b) Anforderungen an die Überführung (Transfer) von Materialien;
- c) Luftstrom-Anforderungen;
- d) Anforderungen an die Biodekontamination;
- e) Anforderungen an die Überwachung und den Nachweis der Kontamination;
- f) erforderliche Bedienereingriffe/-schnittstellen;
- g) Konstruktionswerkstoffe;
- h) Reinigungsanforderungen;
- i) Wartungsanforderungen.

7 Auslegung von Isolatorensystemen

7.1 Allgemeines

7.1.1 ISO 14644-7 muss für die Auslegung von Isolatorensystemen gelten.

Hinsichtlich der Grundsätze zur Gestaltung von geschlossenen Kabinen (Umschließungen) siehe ISO 10648-1.

7.1.2 Die Dokumentation der Auslegung von Isolatorensystemen muss Folgendes umfassen:

- alle notwendigen Spezifikationen;
- wichtige Betriebsparameter;
- kritische Betriebskontrollpunkte, die mittels der Risikobeurteilung in 6.2 bestimmt wurden;
- eine Begründung für die getroffenen Auslegungsentscheidungen.

ANMERKUNG 1 Die Überführung von Ausrüstung und Material ist eine der größten Herausforderungen für ein Isolatorensystem.

ANMERKUNG 2 Bei Anwendungen, bei denen sowohl aseptische Bedingungen als auch der Schutz der Bedienperson erforderlich sind, wie z. B. bei der Herstellung von biologisch gefährlichen, zytotoxischen oder radioaktiven Produkten, berücksichtigt die Auslegung des Isolatorsystems die Druckregelung (Unter- oder Überdruck) sowie den Aufstellungsort und die Integrität des Isolatorsystems. Bei der Auslegung auf der Grundlage der Risikobeurteilung werden üblicherweise „sicherheitsspezifische Anforderungen“ an den Aufstellungsort und die Umgebung berücksichtigt.

7.2 Konstruktionswerkstoffe

7.2.1 Bei der Ausführung eines Isolatorsystems verwendete Materialien, einschließlich Dichtungsmaterialien, sowie Werkstoffe für Ventilatoren, Lüftungssysteme, Rohrleitungen, Sichtfenster und zugehörige Anschlüsse, müssen chemisch, mechanisch und thermisch mit den vorgesehenen Verfahren und der vorgesehenen Anwendung verträglich sein und müssen (sofern zutreffend) angemessene Sorptions- und Ausgasungseigenschaften haben. Bei den Konstruktionswerkstoffen müssen (sofern zutreffend) beständig gegenüber Korrosion, Abbau und Hitze-/Feuer sein. Die Materialien müssen reinigungsfähig und mit den Reinigungsmitteln und Mitteln zur Biodekontamination verträglich sein. Materialien von Sichtfenstern (Sichtscheiben) müssen transparent sein und die Beibehaltung der erforderlichen Lichtstärken zulassen.

7.2.2 Alle freiliegenden Oberflächen innerhalb des Isolatorsystems (HEPA-Filter ausgenommen) müssen so gestaltet sein, dass die Ansammlung von Partikeln oder Mikroorganismen minimiert wird, z. B. glatte und undurchlässige Oberflächen.

7.2.3 Flexible Wände müssen dick genug sein, um durchstoßfest zu sein. Sie müssen einer Bedienperson ein sicheres und effektives Arbeiten ermöglichen.

7.3 Luftaufbereitungssystem

7.3.1 Allgemeines

Das Luftaufbereitungssystem von Isolatorsystemen muss für den spezifischen Isolatorsystem-Bestandteil geeignet sein.

7.3.2 Luftwechselrate

Die Luftwechselrate muss für den spezifischen Isolatorsystem-Bestandteil geeignet sein. Falls notwendig, muss die Luftwechselrate hinreichend sein, um eine Ansammlung von Partikeln und Kontaminanten sowie einen Wärmestau zu vermeiden.

ANMERKUNG 1 Luftwechsel können eine Kombination aus Frischluftzufuhr und rückgeführtem Luftstrom sein.

ANMERKUNG 2 Zur Unterstützung der rechtzeitigen Entfernung des Mittels zur Biodekontamination kann eine erhöhte Luftwechselrate angewendet werden. Alternativ können Systeme zum Entfernen von Mitteln zur Biodekontamination im Rückführungskreislauf verwendet werden, um Rückstände auf sichere/vorgegebene Konzentrationen abzubauen, bevor sie über Frischluftwechsel in die äußere Umgebung abgelassen werden.

ANMERKUNG 3 Die Luftwechselrate oder Durchflussrate kann in Abhängigkeit von der Anwendungsphase (z. B. Betriebsphase, Entfeuchtungsphase, Konditionierungsphase, Biodekontaminationsphase usw.) unterschiedlich sein.

7.3.3 Luftströmungsprofil

Im Anwendungsbereich liegende Isolatoren müssen so ausgelegt sein, dass sie einen einseitig gerichteten Luftstrom erzeugen, der die erforderlichen Umgebungsbedingungen innerhalb des Isolators aufrechterhalten muss. Bei Vorliegen stichhaltiger Gründe, keinen einseitig gerichteten Luftstrom in Bereichen anzuwenden, in denen das Produkt exponiert ist, muss die Begründung dafür dokumentiert werden.

Das Luftströmungsprofil muss nachweislich die Beschaffenheit der Innenumgebung des Isolators unter ungünstigsten Bedingungen schützen.