

	Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche Biokontaminationskontrolle Teil 1: Allgemeine Grundlagen (ISO/DIS 14698-1 : 1999) Deutsche Fassung prEN ISO 14698-1 : 1999	DIN EN ISO 14698-1
Einsprüche bis 31. Jul 1999		
ICS 13.040.30		
Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control – Part 1: General principles (ISO/DIS 14698-1 : 1999); German version prEN ISO 14698-1 : 1999		
Salles propres et environnement maîtrisés apparentés – Maîtrise de la biocontamination – Partie 1: Principes généraux (ISO/DIS 14698-1 : 1999); Version allemande prEN ISO 14698-1 : 1999		
Anwendungswarnvermerk		
Dieser Norm-Entwurf wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.		
Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfes gesondert zu vereinbaren.		
Stellungnahmen werden erbeten an den Gemeinschaftsarbeitsausschuß Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI, Postfach 10 11 39, 40002 Düsseldorf.		
Nationales Vorwort		
Der Europäische Norm-Entwurf prEN ISO 14698-1 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 209 "Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche" erarbeitet. Im DIN Deutsches Institut für Normung e.V. war hierfür der Arbeitsausschuß 2.21/2.22 "Nationales Spiegelgremium ISO/TC 209 und CEN/TC 243" des Gemeinschaftsarbeitsausschusses Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI zuständig.		
Für die im Inhalt zitierten Internationalen Normen wird im folgenden auf die entsprechenden Deutschen Normen oder andere Unterlagen hingewiesen:		
ISO 8402 siehe DIN EN ISO 8402		
Fortsetzung Seite 2 und 37 Seiten prEN		
Gemeinschaftsarbeitsausschuß Reinraumtechnik (GAA-RR) im DIN und VDI Normenausschuß Medizin (NAMed) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.		

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 8402

Qualitätsmanagement - Begriffe (ISO 8402 : 1994); Dreisprachige Fassung EN ISO 8402 : 1995

ICS

Deskriptoren:

Deutsche Fassung

Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Biokontaminationskontrolle –
Teil 1: Allgemeine Grundlagen (ISO/DIS 14698-1 : 1999)

Cleanrooms and associated controlled environments -
Biocontamination control -
Part 1: General principles (ISO/DIS 14698-1 : 1999)

Salles propres et environnements maîtrisés apparentés -
Maîtrise de la biocontamination -
Partie 1: Principes généraux (ISO/DIS 14698-1 : 1999)

Dieser Europäische Norm-Entwurf wird den CEN-Mitgliedern zur parallelen Umfrage vorgelegt. Er wurde vom CEN/TC 243 "Reinraumtechnologie" erstellt.

Wenn aus diesem Norm-Entwurf eine Europäische Norm wird, sind die CEN-Mitglieder gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist.

Dieser Europäische Norm-Entwurf wurde vom CEN in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch) erstellt. Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Zentralsekretariat mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen,

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, der Tschechischen Republik und dem Vereinigten Königreich.

CEN

Europäisches Komitee für Normung
European Committee for Standardisation
Comité Européen de Normalisation

Zentralsekretariat: rue de Stassart, 36 B-1050 Brussels

© 1999. Alle Rechte der Verwertung, gleich welcher Form und in welchem Verfahren, sind weltweit den nationalen Mitgliedern von CEN vorbehalten.

Ref. Nr. prEN ISO 14698-1 : 1999 D

Vorwort

Der Text der Internationalen Norm ISO/DIS 14698-1 : 1999 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 209 "Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche" (Sekretariat: ANSI) in enger Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 243 "Reinraumtechnologie" erarbeitet, dessen Sekretariat vom BSI gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Anerkennungsnotiz

Der Text der Internationalen Norm ISO/DIS 14698-1 : 1999 wurde von CEN als Europäische Norm ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Inhalt

Einleitung	2
1 Anwendungsbereich	3
2 Normative Verweisungen	3
3 Definitionen	3
4 Grundlagen der Biokontaminationskontrolle	6
5 Allgemeine Anforderungen	6
6 Ziel-, Warn- und Eingreifgrenzen	10
7 Darstellung/Ermittlung und Interpretation von Ergebnissen	11
8 Verifizierung	11
9 Eignungsnachweis, Validierung und Revalidierung	11
10 Prüfberichte	11
Anhang A (normativ) Grundsätze des Verfahrens zur Bestimmung der Biokontamination	13
Anhang B (informativ) Leitfaden zur Messung von Biokontamination von Luft	15
Anhang C (informativ) Leitfaden für die Bewertung und Qualifizierung der Leistungsfähigkeit eines Probenahmeegeräts für mikrobielle Aerosole	19
Anhang D (informativ) Leitfaden zur Messung der Biokontamination von Oberflächen	24
Anhang E (informativ) Leitfaden zur Bestimmung der Biokontamination von Textilien	26
Anhang F (informativ) Leitfaden zur Validierung von Waschverfahren	28
Anhang G (informativ) Leitfaden zur Bestimmung der Biokontamination von Flüssigkeiten	31
Anhang H (informativ) Leitfaden zur Schulung	33
Literaturhinweise	36

Einleitung

Die hier beschriebenen Prinzipien sollen zur Anwendung angemessener Hygienepraktiken beitragen. Falls und soweit gesetzliche Anforderungen vorhanden und anwendbar sind, können die in den Anhängen dieser Norm empfohlenen Methoden verwendet werden, soweit ihre Gleichwertigkeit zu gesetzlich vorgeschriebenen Verfahren nachgewiesen wurde.

Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Biokontaminationskontrolle – Teil 1: Allgemeine Grundlagen

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil der Internationalen Norm ISO 14698 beschreibt Grundsätze und Verfahren für ein formelles System zur Bewertung und Kontrolle der Biokontamination in Bereichen, in denen Reinraumtechnologie angewendet wird, diese reproduzierbar zu überwachen und geeignete Kontrollmaßnahmen auswählen zu können. In Bereichen mit nur niedrigem oder vernachlässigbarem Risiko kann diese Norm als Informationsquelle verwendet werden.

2 Normative Verweisungen

Diese Internationale Norm enthält durch datierte oder undatierte Verweisungen, Festlegungen aus anderen Publikationen. Diese normativen Verweisungen sind an den jeweiligen Stellen im Text zitiert und die Publikationen sind nachstehend aufgeführt. Bei festgelegten Verweisungen gehören spätere Änderungen oder Überarbeitungen dieser Publikationen nur zu dieser Europäischen Norm, falls sie durch Änderung oder Überarbeitung eingearbeitet werden. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe der in Bezug genommenen Publikation.

ISO 8402: *Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung – Vokabular*

3 Definitionen

Zur weiteren Erläuterung der in dieser Norm verwandten Begriffe wurden zusätzliche Festlegungen (z. B. mikrobiologisch, Biokontamination, lebensfähig) zu den Standarddefinitionen der Normenreihe "*Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche*" hinzugefügt. Für die Anwendung dieser Internationalen Norm gelten die nachfolgend aufgeführten Definitionen:

3.1 Allgemein

3.1.1

Eingreif(Aktions-)grenze(n)

vom Anwender für kontrollierte Bereiche festgelegter Biokontaminationsgrad

ANMERKUNG Bei Überschreitung der festgelegten Aktionsgrenze(n) sind sofortige Maßnahmen zu ergreifen sowie umgehend entsprechende Nachforschungen und Korrekturmaßnahmen durchzuführen.

3.1.2

Biokontamination der Luft

Kontamination von Luft und/oder Gasen durch lebensfähige Partikel

3.1.3

Warngrenze

vom Anwender für den kontrollierten Bereich festgelegter Biokontaminationsgrad, bei dem eine rechtzeitige Warnung einer möglichen Abweichung von den normalen Betriebsbedingungen erfolgen kann

ANMERKUNG Bei Überschreitung von Warngrenzen, sollten Nachforschungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, daß die Verfahren und/oder das Produktionsumfeld unter Kontrolle sind.

3.1.4

Bioaerosol

feinverteilte biologische Agenzien (z. B. lebensfähige Partikel, Allergene, Toxine oder biologisch aktive Partikel mikrobiellen Ursprungs) in einer gasförmigen Umgebung

3.1.5

Biokontamination

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

3.1.6

Reinraum

Raum, in dem die Konzentration luftgetragener Partikel geregelt wird, der so konstruiert und verwendet wird, daß die Anzahl der in den Raum eingeschleppten bzw. im Raum entstehenden und abgelagerten Partikel kleinstmöglich ist und in dem andere reinheitsrelevante Parameter wie Temperatur, Feuchte und Druck nach Bedarf geregelt werden

3.1.7

Kontakt-Probenahmeverrichtung

spezieller Behälter mit einem geeigneten sterilen Nährmedium und einer zugänglichen Oberfläche

3.1.8

Kontaktplatte

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

3.1.9

Kontrollpunkt

jeder Ort oder Stelle innerhalb eines kontrollierten Bereiches, der mikrobiologisch kontrolliert wird und an welchem der Gefahr durch eine Biokontamination vorgebeugt oder die Gefahr auf ein akzeptables Maß reduziert wird

3.1.10

Kontrollierter Bereich

festgelegter Bereich, in welchem Kontaminationsquellen in festgelegter Weise kontrolliert werden

3.1.11

Korrekturmaßnahme(n)

Maßnahmen, die zu ergreifen sind, wenn die Ergebnisse der Biokontaminationsüberwachung das Überschreiten von Warn- oder Aktionsgrenzen zeigt

3.1.12

Gefahr

jeder biologische, chemische oder physikalische Bestandteil oder Faktor, der Personen, Umgebung, Verfahren oder Produkte nachteilig beeinflusst

3.1.13

Aufprall

Kollision eines lebensfähigen Partikels mit einer festen Oberfläche

3.1.14

Aufschlagabscheidung

siehe Einfangen durch Flüssigkeiten (Impingement)

3.1.15

Einfangen durch Flüssigkeiten; Aufschlagabscheidung(-Impingement)

Kollision eines lebensfähigen Partikels mit der Oberfläche einer Flüssigkeit, gefolgt vom Eintritt des Partikels in die Flüssigkeit

3.1.16

Qualifizierung

Prozeß zur Darlegung, ob einer Einheit der Status "Qualifiziert" zuerkannt werden kann (Einheit: Tätigkeit oder Prozeß, Produkt, Organisation, oder irgendeine Kombination daraus) (ISO 8402)

3.1.17

Risiko

Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer erkannten schädlichen Folge

3.1.18

Sedimentationsplatte

geeignetes Behältnis (z. B. eine Petrischale angemessener Größe, mit einem geeigneten sterilen Nährmedium), das für eine bestimmte Zeit geöffnet stehengelassen wird

3.1.19

Abstrichtupfer

sterile Sammelvorrichtung bestehend aus einer nicht-absorbierenden Matrix von geeigneter Größe auf einem Applikator, der auf die abgenommenen Mikroorganismen der Probe weder toxisch noch wachstumshemmend wirkt

3.1.20

Abstrich

Probenahme lebensfähiger Partikel, wobei mit einem Abstrichtupfer, der zuvor mit einem geeigneten Extraktionsmittel (Eluierungsmittel) angefeuchtet wurde, über eine definierte Fläche gestrichen wird

3.1.21

Richt(Ziel)wert(e)

vom Anwender für interne Zwecke selbst festgelegtes Maß mikrobiologischer Kontamination

3.1.22

Validierung

bestätigen aufgrund einer Untersuchung und durch Bereitstellung eines Nachweises, daß die Qualitätsanforderung erfüllt worden ist (ISO 8402)

3.1.23

Verifizierung

periodische Überprüfung, ob das festgelegte System wie vorgesehen funktioniert

ANMERKUNG Überwachungs- und Auditierungsverfahren und Prüfungen, einschließlich randomisierter Probenahme und Untersuchung, können zur Feststellung der korrekten Funktionsweise des festgelegten Systems genutzt werden.

3.1.24

Lebensfähige Partikel

isolierte, natürlich vorkommende oder aggregierte Mikroorganismen, die vermehrungsfähig sind, indem sie nachweisbares Wachstum zeigen

3.1.25

Lebensfähige Einheit (LE)

ein oder mehrere zusammenhängende lebensfähige Partikel, die als einzelne Einheit gezählt werden; wenn die Zahl der LE's durch Zählung der Koloniezahl auf festen Medien bestimmt wird, werden diese üblicherweise als Koloniebildende-Einheit (KBE) angegeben

3.1.26

Risikozone

geographisch definierter und abgegrenzter Bereich, an dem Personen, Produkte oder Materialien besonders durch Biokontamination beeinträchtigt werden

3.2 Betriebszustände

3.2.1

Bereitstellung

Zustand der vollständig angeschlossenen und in Funktion befindlichen Anlage, jedoch ohne Produktionseinrichtungen, ohne Ausrüstung und ohne Personal

3.2.2

Leerlauf

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

3.2.3

Fertigung

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

4 Grundlagen der Biokontaminationskontrolle

Zur Überwachung und Kontrolle von Faktoren, die innerhalb eines Reinraums oder eines angrenzenden kontrollierten Bereiches die mikrobiologische Qualität von Prozessen oder Produkten beeinflussen können, ist ein formelles System einzuführen, beizubehalten und zu überwachen.

Es existiert eine Reihe anerkannter Methoden, um dieses Ziel zu erreichen, wie z. B. die Risikoanalyse [1;2], das Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) System [3;4], die "Fault Tree Analysis" (FTA) [5] oder die "Failure Mode and Effect Analysis" (FMEA) [6]. Weitere Verfahren können angewendet werden, sofern ihre Gleichwertigkeit nachgewiesen ist [7].

ANMERKUNG Ein Anwendungsbeispiel basierend auf einem HACCP-Konzept ist in [8] beschrieben.

Besondere Gefahren und entsprechende Vorbeugemaßnahmen können innerhalb eines solchen Systems erarbeitet, festgelegt und dokumentiert werden. In der vorliegenden Norm werden ausschließlich mikrobiologische Risiken behandelt.

Um die mikrobiologischen Risiken zu bewerten und zu kontrollieren, muß das gewählte System mindestens folgende Aspekte berücksichtigen:

- a) Identifizieren der mit dem Herstellprozeß, dem Produkt oder Personen verbundenen möglichen Gefährdung. Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Gefährdung und die Identifizierung von präventiven Maßnahmen zu ihrer Kontrolle.
- b) Festlegung von Risikozonen, sowie für jede Zone die Bestimmung der Punkte / Verfahren / Verfahrensstufen / Umgebungsbedingungen, die kontrolliert werden können, um die Gefahren zu beseitigen oder deren Wahrscheinlichkeit des Auftretens zu minimieren.
- c) Festlegung von einzuhaltenden Grenzwerten, um kontrollierte Bedingungen sicherzustellen.
- d) Festlegung planmäßiger Prüfungen oder Überwachung zur Beobachtung des Kontrollsystems.
- e) Festlegung der einzuleitenden Korrekturmaßnahmen, für den Fall, daß die Überwachung zeigt, daß einzelne Punkte / Verfahren / Verfahrensstufen / Umgebungsbedingungen unkontrolliert sind.
- f) Festlegung von Verfahren zur Bestätigung der Systemeffektivität.
- g) Erstellung und Pflege einer geeigneten Dokumentation.

5 Allgemeine Anforderungen

Es liegt in der Verantwortung des Betreibers, ein Überwachungsverfahren für die Kontrolle der Biokontamination zu entwickeln, in Kraft zu setzen und zu dokumentieren, damit rechtzeitig nachteilige Bedingungen aufgezeigt werden können. Es ist unumgänglich, dieses Verfahren dem jeweiligen Anwendungszweck, der jeweiligen Produktionsstätte

und den dort geltenden Bedingungen anzupassen und in das vorliegende Qualitätsmanagementsystem zu integrieren. Dieses muß geeignete Schulungsmaßnahmen für das gewählte Kontrollsystem enthalten (spezielle Empfehlungen bzgl. Biokontamination siehe Anhang H).

Es ist darüber hinaus von wesentlicher Bedeutung, das System zur Kontrolle der Biokontamination so zu gestalten und in Kraft zu setzen, daß die Wahrscheinlichkeit einer Kontamination des Produkts und/oder der Risikozone durch die Probenahme minimiert wird.

Die Klassifizierung von Risikozonen muß entsprechend anwendbarer Richtlinien oder gesetzlicher Vorschriften, soweit diese existieren, vorgenommen werden. Eine Klassifizierung von Risikozonen entsprechend dem zulässigen Grad der Biokontamination kann beispielsweise folgendermaßen vorgenommen werden:

- niedriges oder vernachlässigbares Risiko;
- mittleres Risiko;
- hohes Risiko;
- sehr hohes Risiko.

Diese Norm impliziert weder einen direkten Zusammenhang zwischen luftgetragenen lebensfähigen Partikeln und partikulärer Kontamination, noch wird er durch sie anerkannt. Sofern Sollwerte für beide Parameter gefordert oder festgelegt sind, müssen diese gesondert kontrolliert werden.

5.1 Untersuchung und Bestimmung der Biokontamination

Beispiele von Faktoren, deren Biokontamination eine Gefahr darstellen können, sind Oberflächen, Luft, Flüssigkeiten, Textilien usw. (siehe Anhänge B, D, E, F).

Die Ermittlung und Überwachung von Biokontaminationen in Risikozonen, muß dort, wo Reinraumtechnologie angewendet wird, durch Probenahme und Zählung von lebensfähigen Partikeln nach einem Probenahmeplan und mit geeigneten Methoden erfolgen.

Die Überwachung von Risikozonen muß nach Bereitstellung der Räume, in betriebslosem und in betriebsbereitem Zustand durchgeführt werden. Darüber hinaus muß eine regelmäßige Überwachung entsprechend eines festgelegten Systems (siehe 4) während des Betriebs erfolgen.

5.2 Probenahme

Im folgenden werden allgemeine Prinzipien der Probenahme beschrieben. Zusätzliche Informationen finden sich in Anhang A.

5.2.1 Probenahmeplan

Der Probenahmeplan wird aus dem gewählten formellen Systems entwickelt und muß schriftlich festgelegt werden. Dies ist für eine exakte Risikoeinschätzung und Interpretation der Biokontaminationsdaten von wesentlicher Bedeutung.

Die Probenahme sollte während des Normalbetriebes sowie in Phasen größtmöglicher Systembelastung durchgeführt werden (d. h. gegen Ende einer Schicht zu Zeiten größter Aktivität). Eine Probenahme unter Leerlauf- oder betriebsbereiten Bedingungen kann ebenfalls nützliche Informationen über die Anlagenkonstruktion und Anlagenleistungsfähigkeit liefern.

Der Probenahmeplan muß folgendes beinhalten:

- a) einen anfänglichen Probenahmeplan zur Aufnahme von Referenzpunkten innerhalb des festgelegten Systems;
- b) einen Plan für die Routineüberwachung, der nach Systemeinführung abgeleitet wird.

5.2.2 Entwicklung des Probenahmeplans

Der Probenahmeplan muß den Reinheitsgrad der Risikozone und den Grad der Biokontaminationskontrolle berücksichtigen, die für die jeweils durchgeführte Tätigkeit erforderlich sind, um Personen, Umfeld, Prozeßablauf und Produkt zu schützen. Hierbei zu berücksichtigende Elemente sind beispielsweise:

- a) Ort der Probenahme, sowohl funktionell als auch topographisch;
- b) Anzahl der Proben;

ANMERKUNG Eingeschränkte oder kleine Probenvolumina liefern nicht zwingend repräsentative Meßergebnisse, allerdings kann dies in einigen Fällen durch die Anzahl der Probenahmen ausgeglichen werden.

- c) Häufigkeit der Probenahme;
- d) Methode der Probenahme(n), mit der Angabe, ob es sich um qualitative oder quantitative Prüfungen handelt;
- e) Probenahmevermögen / -fläche;
- f) Verdünnungsmittel, Spülflüssigkeiten, Neutralisationsmittel usw.;
- g) zu einer bestimmten Situation gehörende Faktoren, die Kulturen beeinflussen können;
- h) Einfluß von Arbeitsgängen, Personal und Ausrüstung in Risikozonen, welche zur Biokontamination beitragen können, z. B.:
 - 1. Druckgase;
 - 2. Raumluft;
 - 3. Fertigungseinrichtungen;
 - 4. Überwachungs-/Meßgeräte;
 - 5. Lagerbehältnisse;
 - 6. Anzahl der Personen in der Risikozone;
 - 7. ungeschützte Bereiche des Personals;
 - 8. Personalbekleidung;
 - 9. Schutzkleidung;
 - 10. Wände/Decken;
 - 11. Böden;
 - 12. Türen;
 - 13. Arbeitstische;
 - 14. Stühle;
 - 15. Luftzufuhr aus anderen Quellen.

5.2.3 Häufigkeit der Probenahme

Die Häufigkeit der Probenahme muß im Rahmen des festgelegten Systems abgeleitet werden (siehe 4), sie muß bestätigt und/oder notwendigerweise in folgenden Fällen angepaßt werden:

- a) Warn- oder Eingreifgrenzen werden wiederholt überschritten;
- b) längere Arbeitsunterbrechungen;
- c) Nachweis infektiöser Keime in Risikozonen;
- d) umfangreiche Wartungstätigkeiten am Lüftungssystem während der Produktion;
- e) Umstellung des Arbeitsprozesses mit Beeinflussung der Umgebung;
- f) Feststellung von ungewöhnlichen Ergebnissen;
- g) Änderungen der Reinigungs- oder Desinfektionsverfahren;
- h) Betriebsstörungen, die zur Biokontamination beitragen.

5.2.4 Ort der Probenahme

Orte der Probenahme müssen im Rahmen des formellen Systems ermittelt werden und im Probenahmeplan enthalten sein.

ANMERKUNG Es kann mehr als eine Probe an einer Stelle bzw. eine unterschiedliche Anzahl von Proben an verschiedenen Stellen genommen werden.

Die Probenahme muß nach einem dokumentierten Verfahren durchgeführt werden.

5.2.5 Kennzeichnung der Proben

Die Beschriftung jeder Probe muß folgende Informationen oder einen rückverfolgbaren Verweis auf diese enthalten:

- a) Ort der Probenahme;
- b) Datum und Zeit der Probenahme;
- c) Name des Bearbeiters, der die Probe entnommen hat;
- d) aktuelle Produktion zur Zeit der Probenahme;
- e) Herkunftskennzeichnung der Probe und bei Bedarf der Typ des Kulturmediums;
- f) jegliche Abweichung vom Probenahmeplan.

5.2.6 Verfahrensweise

Die Art der Probenahme und hiermit zusammenhängender Verfahren sind unter Berücksichtigung der Komplexität und Verschiedenartigkeit der jeweiligen Gegebenheiten angemessen auszuwählen und anzuwenden. Die Art der Probenahme und der hierbei eingesetzten Geräte sollte nach einem schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen und die Instruktionsangaben des Geräteherstellers berücksichtigen.

5.3 Probenbehandlung

Die Probenahme, der Transport und die weitere Verarbeitung der Proben sollten die Lebensfähigkeit und die Anzahl der Organismen nicht beeinflussen. Folgende Faktoren sind zu berücksichtigen:

- a) Transport-/Lagerungsbedingungen und -dauer;
- b) die Verwendung von Neutralisationsmitteln;
- c) die Verwendung von osmotischen Lösungen.

5.4 Kulturverfahren

Entsprechend der erwarteten Mikroorganismen, der Umgebung, der sie entnommen wurden, sowie der Art der Probenahme und Weiterbehandlung, muß eine passende Zusammensetzung von Kulturmedium und/oder Kulturbedingungen (z. B. Temperatur, Inkubationsdauer, Sauerstoffgehalt, relative Feuchtigkeit) ausgewählt werden.

5.4.1 Kulturmedien

Kulturmedien für Bakterien und Pilze sollten Standardmedien sein und, nur falls begründet, selektiv sein. Wenn Rückstände von antimikrobiellen Substanzen an der Stelle der Probenahme zu erwarten sind (z. B. von Reinigungs-/Desinfektionsvorgängen oder durch Antibiotika, falls solche in dem betreffenden Umfeld verarbeitet werden), sollten geeignete Zusätze in den Kulturmedien vorhanden sein, um Effekte dieser antimikrobiellen Rückstände auszuschließen oder zu minimieren.

Sofern Kulturmedien in Reinräumen oder zugehörigen Reinraumbereichen verwendet werden, muß die äußere Oberfläche des Behältnisses einen dem Anwendungszweck angemessenen Reinheitsgrad haben.

ANMERKUNG Entsprechend dem Anwendungsgebiet kann dies eine zwei- oder dreifache Verpackung erfordern.

Die verwendeten Kulturmedien müssen einer angemessenen Qualitätskontrolle unterliegen [9-11; 16].

5.4.2 Inkubation

In Abhängigkeit von den Umgebungsbedingungen der Probenahme, der Eigenschaften der Kulturmedien und der Validierung der mikrobiologischen Methoden sollte eine geeignete Inkubationstemperatur und -zeit für die Kulturmedien und die zu erwartenden Mikroorganismen gewählt werden.

ANMERKUNG 1 Wenn anaerobe, thermophile, mikroaerophile, anspruchsvolle [copiotrophischer] oder anspruchslose Bakterien und Pilze zu erwarten sind, können besondere atmosphärische Bedingungen und/oder längere Inkubationszeiten notwendig sein. Gesamtinkubationszeiten von fünf Tagen für Bakterien und sieben Tage für Pilze werden im allgemeinen, insbesondere bei einer geringen Anzahl lebensfähiger Partikel, als ausreichend angesehen. Eine Beobachtung der Kulturmedien sollte ab dem 1. Tag erfolgen.

ANMERKUNG 2 Bei mesophilen Bakterien kann es, je nach Probenahmeort, nach einer anfänglichen Inkubation unter geeigneten Kulturbedingungen ratsam sein, die normale Inkubationszeit um drei zusätzliche Tage bei Raumtemperatur und Tageslicht zu verlängern. Dies hat sich bei der Reaktivierung geschwächter Bakterien, die mit Luft und Oberflächen in Berührung gekommen sind, bewährt, um Bedingungen zu erreichen, unter denen sie wieder Kolonien bilden können [12].

5.5 Auswertung

Die Auswertung der Biokontaminationsdaten sollte ausreichende Informationen zur Festlegung geeigneter Korrekturmaßnahmen liefern. Weitere Informationen zur Bewertung der Ergebnisse der Biokontamination liefert die Norm ISO 14698-2.

ANMERKUNG Die Auswertung der gesamten Biokontaminationsdaten ist eine wichtige Kontrollfunktion für Risikozonen. Die Bestimmung der mikrobiellen Kontamination kann anhand indirekter Indikatoren erfolgen. Es sollte jedoch angemerkt werden, daß kein direkter Zusammenhang zwischen solch einem Indikator und der Biokontamination besteht. Die direkte Bestimmung der Biokontamination ist daher wesentlich im Rahmen der Verifizierung und Validierung.

5.5.1 Zählung

Die Überwachung eines kontrollierten Bereiches kann die Zählung der Biokontamination von Luft, Oberflächen, Kleidung und Ausrüstung zur repräsentativen Abschätzung des momentanen mikrobiellen Zustandes enthalten. Es ist allgemein anerkannt, daß, wie bei allen mikrobiologischen Untersuchungen, die Bestimmung der Biokontamination durch die Verfahren und verwendeten Geräte beeinflußt werden kann. Daher muß die Abschätzung der Anzahl lebensfähiger Partikel auf der Probe anhand geeigneter validierter Verfahren erfolgen.

Informationen zur Zählung lebensfähiger Partikeln sind in der entsprechenden Literatur zu finden [13;14].

5.5.2 Charakterisierung

Im Rahmen der Überwachung der Biokontamination können nicht alle mikrobiellen Kontaminanten in einem kontrollierten Bereich identifiziert und quantifiziert werden [7]. Die Bewertung der Biokontamination beinhaltet eine angemessene Charakterisierung der durch die Probenahme isolierten Mikroorganismen. Das Ausmaß der Charakterisierung hängt von der Bedeutung des Ortes der Probenahme ab bzw. wird durch die Notwendigkeit weiterer Identifizierungen bestimmt. Die Zusammenfassung von Mikroorganismen in Hauptkategorien (z. B. basierend auf der Zell- bzw. Koloniemorphologie, Farbeigenschaften oder anderer Charakteristika) kann ausreichend sein. Falls angewandt, kann die Bestimmung relevanter Mikroorganismen anhand anerkannter mikrobiologischer Methoden mindestens bis zur Gattungsebene erfolgen. Die Identifizierung von Organismen, die aus kritischen Bereichen isoliert wurden, sollte vorrangig vor solchen aus unkritischen Bereichen vorgenommen werden.

ANMERKUNG Die Identifizierung von vermehrungsfähigen Organismen, die aus einem kontrollierten Bereich isoliert wurden, kann zur Bestimmung der üblichen Kontaminationsflora, welche in der betreffenden Risikozone zu erwarten ist, sowie bei der Bestimmung der Wirksamkeit von Reinigungs- und Desinfektionsvorgängen, Methoden und Wirkstoffen hilfreich sein. Die im Rahmen des Untersuchungsprogramms erhaltenen Informationen können bei der Ermittlung von Kontaminationsquellen, insbesondere im Fall von Grenzwertüberschreitungen, oder allgemein zur Entschlußfindung hilfreich sein [7].

6 Ziel-, Warn- und Eingreifgrenzen

Die Kenntnis von Art und Ausmaß der normalerweise in der Umgebung der Risikozone vorliegenden mikrobiellen Kontamination ist empfehlenswert, so daß gegebenenfalls vorhandene Kontaminationsrisiken von Personen, Prozessen, Produkten oder Ausrüstungsgegenständen bewertet werden und angemessene Verifizierungen und Korrekturmaßnahmen eingeleitet werden können.