

ILNAS

Institut luxembourgeois de la normalisation
de l'accréditation, de la sécurité et qualité
des produits et services

ILNAS-EN ISO 13408-1:2015

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2008)

Aseptic processing of health care
products - Part 1: General requirements
(ISO 13408-1:2008, including Amd 1:2013)

Traitement aseptique des produits de
santé - Partie 1: Exigences générales (ISO
13408-1:2008, y compris Amd 1:2013)

06/2015



Nationales Vorwort

Diese Europäische Norm EN ISO 13408-1:2015 wurde als luxemburgische Norm ILNAS-EN ISO 13408-1:2015 übernommen.

Alle interessierten Personen, welche Mitglied einer luxemburgischen Organisation sind, können sich kostenlos an der Entwicklung von luxemburgischen (ILNAS), europäischen (CEN, CENELEC) und internationalen (ISO, IEC) Normen beteiligen:

- Inhalt der Normen beeinflussen und mitgestalten
- Künftige Entwicklungen vorhersehen
- An Sitzungen der technischen Komitees teilnehmen

<https://portail-qualite.public.lu/fr/normes-normalisation/participer-normalisation.html>

DIESES WERK IST URHEBERRECHTLICH GESCHÜTZT

Kein Teil dieser Veröffentlichung darf ohne schriftliche Einwilligung weder vervielfältigt noch in sonstiger Weise genutzt werden - sei es elektronisch, mechanisch, durch Fotokopien oder auf andere Art!

Deutsche Fassung

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2008, einschließlich Amd 1:2013)

Aseptic processing of health care products - Part 1: General
requirements (ISO 13408-1:2008, including Amd 1:2013)

Traitement aseptique des produits de santé - Partie 1:
Exigences générales (ISO 13408-1:2008, y compris Amd
1:2013)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 20. Mai 2015 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind 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. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim Management-Zentrum des CEN-CENELEC oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

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

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, der ehemaligen jugoslawischen Republik Mazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, der Schweiz, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Avenue Marnix 17, B-1000 Brüssel

Inhalt

	Seite
Einleitung.....	6
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	9
4 Elemente eines Qualitätsmanagementsystems	14
4.1 Allgemeines	14
4.2 Zuweisung von Verantwortlichkeiten	14
4.3 Kalibrierung.....	14
5 Definition des aseptischen Verfahrens	14
5.1 Allgemeines.....	14
5.2 Risikomanagement.....	15
6 Herstellungsumgebung.....	17
6.1 Allgemeines.....	17
6.2 Gestaltung/Auslegung der Herstellungsumgebung	18
6.3 Räumliche Anordnung	19
6.4 Material- und Personalfluss	22
6.5 Raumluftechnische Anlage	22
6.6 Qualifizierung von Reinräumen.....	24
6.7 Medienversorgung und Hilfsgeräte	24
6.8 Umgebungs- und personalbezogene Überwachungsprogramme.....	25
7 Ausrüstung.....	28
7.1 Qualifizierung	28
7.2 Wartung der Ausrüstung	30
8 Personal.....	31
8.1 Allgemeines.....	31
8.2 Aus- und Weiterbildung für Tätigkeiten im APA	32
8.3 Umkleideverfahren.....	33
8.4 Gesundheitszustand der Mitarbeiter	35
9 Herstellung des Produktes	35
9.1 Erreichen und Aufrechterhaltung der Sterilität	35
9.2 Dauer des Herstellungsverfahrens	36
9.3 Aseptische Herstellungsverfahren	36
9.4 Reinigung und Desinfektion von Anlagen	36
9.5 Reinigung, Desinfektion und Sterilisation der Ausrüstung	38
10 Verfahrenssimulation	40
10.1 Allgemeines.....	40
10.2 Auswahl der Medien und Förderung des Wachstums.....	40
10.3 Simulationsverfahren	41
10.4 Bebrütung und Überprüfung der mit Medien gefüllten Einheiten	42
10.5 Erste Leistungsbeurteilung	42
10.6 Regelmäßige Leistungsbeurteilung.....	43
10.7 Wiederholung der ersten Leistungsbeurteilung.....	44
10.8 Dokumentation der Verfahrenssimulationen	44
10.9 Weiterer Umgang mit dem abgefüllten Produkt	45
11 Prüfung auf Sterilität	46

	Seite
11.1 Allgemeines	46
11.2 Untersuchung der positiven Einheiten aus der Prüfung auf Sterilität.....	46
Anhang A (informativ) Beispiel für ein Ablaufdiagramm	47
Anhang B (informativ) Typische Elemente der Definition eines aseptischen Verfahrens	48
Anhang C (informativ) Beispiele für spezielle Risiken.....	49
Anhang D (informativ) Vergleich der Klassifizierung von Reinräumen	51
Anhang E (informativ) Spezifikation des im Verfahren verwendeten Wassers	52
Anhang F (informativ) Aseptischer Arbeitsbereich	54
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte.....	55
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte	57
Anhang ZC (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 98/79/EG über <i>In-Vitro</i>-Diagnostika.....	59
Literaturhinweise.....	61

Vorwort

Der Text von ISO 13408-1:2008 einschließlich Änderung 1:2013, wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als EN ISO 13408-1:2015 durch das Technische Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ übernommen, dessen Sekretariat vom BSI gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Dezember 2015, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Dezember 2015 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN [und/oder CENELEC] sind nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 13408-1:2011.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informative Anhänge ZA, ZB und ZC, die Bestandteile dieses Dokuments sind.

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokumentes 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 für die weitere Verwendung dieser Norm im Sinne von Anhang ZA, ZB oder ZC, immer prüfen, dass jedes zitierte Dokument nicht ersetzt worden ist, und dass dessen relevanter Inhalt immer noch als der allgemein anerkannte Stand der Technik erachtet werden kann.

Wenn in der ISO Norm eine IEC- oder ISO-Norm zitiert ist, so sollte dies als normative Verweisung auf die entsprechende EN-Norm verstanden werden, sofern vorhanden, und andernfalls auf die datierte Ausgabe der ISO- oder IEC-Norm, wie unten aufgeführt.

ANMERKUNG Die Art und Weise, in der diese zitierten Dokumente in den normativen Anforderungen zitiert sind, bestimmt das Ausmaß (als Ganzes oder teilweise), für die sie gelten.

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

Normative Verweisungen, wie in Abschnitt 2 der ISO-Norm aufgeführt	Äquivalente datierte Norm	
	EN	ISO
ISO 9001	EN ISO 9001:2008	ISO 9001:2008
ISO 11135	EN ISO 11135:2014	ISO 11135:2014
ISO 11137-1	EN ISO 11137-1:2006 + A1:2013	ISO 11137-1:2006 + A1:2013
ISO 11137-2	EN ISO 11137-2:2013	ISO 11137-2:2013

Normative Verweisungen, wie in Abschnitt 2 der ISO-Norm aufgeführt	Äquivalente datierte Norm	
	EN	ISO
ISO 13408-2	EN ISO 13408-2:2011	ISO 13408-2:2011
ISO 13408-3	EN ISO 13408-3:2011	ISO 13408-3:2011
ISO 13408-4	EN ISO 13408-4:2011	ISO 13408-4:2011
ISO 13408-5	EN ISO 13408-5:2011	ISO 13408-5:2011
ISO 13408-6	EN ISO 13408-6:2011 + A1:2013	ISO 13408-6:2011 + A1:2013
ISO 13485	EN ISO 13485:2012	ISO 13485:2003
ISO 14160	EN ISO 14160:2011	ISO 14160:2011
ISO 14644-1	EN ISO 14644-1:1999	ISO 14644-1:1999
ISO 14644-2	EN ISO 14644-2:2000	ISO 14644-2:2000
ISO 14644-3	EN ISO 14644-3:2005	ISO 14644-3:2005
ISO 14644-4	EN ISO 14644-4:2001	ISO 14644-4:2001
ISO 14644-5	EN ISO 14644-5:2004	ISO 14644-5:2004
ISO 14644-7	EN ISO 14644-7:2004	ISO 14644-7:2004
ISO 14698-1	EN ISO 14698-1:2003	ISO 14698-1:2003
ISO 14698-2	EN ISO 14698-2:2003 + A1:2006	ISO 14698-2:2003 + A1:2006
ISO 14937	EN ISO 14937:2009	ISO 14937:2009
ISO 14971	EN ISO 14971:2012	ISO 14971:2007
ISO 17665-1	EN ISO 17665-1:2006	ISO 17665-1:2006
ISO 20857	EN ISO 20857:2013	ISO 20857:2013

Einleitung

Als „steril“ gekennzeichnete Produkte, für die Gesundheitsfürsorge, werden unter Anwendung geeigneter und validierter Verfahren unter strenger Kontrolle als Teil eines Qualitätsmanagementsystems hergestellt. Für Arzneimittel und Medizinprodukte können unterschiedliche Anforderungen vorliegen, einschließlich der Übereinstimmung mit ISO-Normen, GMP-Richtlinien (Richtlinien der Guten Herstellungspraxis) und Anforderungen von Arzneibüchern.

Nach Möglichkeit sollten Produkte für die Gesundheitsfürsorge, die steril sein sollen, in ihren verschlossenen Endbehältern sterilisiert werden (Sterilisation in der Endverpackung). Vom ISO/TC 198 wurden Normen zur Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsversorgung in der Endverpackung durch Bestrahlung (Reihe ISO 11137), feuchte Hitze (Reihe ISO 17665), trockene Hitze (ISO 20857), Ethylenoxid (ISO 11135) und durch flüssige chemische Sterilisiermittel (ISO 14160) erarbeitet.

Falls sich für ein steril zu gestaltendes Produkt für die Gesundheitsfürsorge eine Sterilisation in der Endverpackung als undurchführbar erweist, bietet sich als Alternative die aseptische Herstellung an. Eine Vorsterilisation von Produkt, Produktteilen und/oder Bestandteilen und sämtlicher Geräte, die in direkten Kontakt mit dem aseptisch hergestellten Produkt kommen, ist erforderlich. Die aseptische Herstellung dient dazu, die Sterilität der vorsterilisierten Produktbestandteile und Produkte beim Zusammenfügen aufrechtzuerhalten. Das sich ergebende Produkt muss in seinem Endbehälter steril sein. Die aseptische Herstellung kann auch angewendet werden, um eine Kontamination von biologischen Produkten oder biologischen Systemen (z. B. Geweben, Impfstoffen) zu verhindern.

Während eine Sterilisation in der Endverpackung die Kontrolle eines genau festgelegten Verfahrens mit einer bekannten keimabtötenden Wirkung gegenüber dem Produkt einschließt und aus den Sterilisationsdaten ein Sterilitätssicherheitsniveau (en: sterility assurance level, SAL) extrapoliert werden kann, gilt dies nicht für die aseptische Herstellung.

Beispiele für Anwendungen, bei denen eine aseptische Herstellung eingesetzt wird, sind:

- aseptische Handhabung und Abfüllung von Lösungen, Suspensionen, halbfesten Stoffen und Pulvern;
- aseptische Handhabung, Überführung und Verpackung von festen Produkten einschließlich Medizinprodukten im festen Zustand;
- aseptische Handhabung, Überführung und Verpackung von Kombinationsprodukten;
- aseptische Handhabung von Geweben oder biologischen Produktionssystemen.

Sterilisationsverfahren, die der Sterilisation von Produktbestandteilen und/oder Produktteilen als eine Voraussetzung für die weitere aseptische Herstellung dienen, können als gesonderte Verfahren betrachtet werden. Sie sind getrennt zu bewerten und zu validieren und es ist wichtig, dass deren Versagensrisiko minimal ist. Die Definition des aseptischen Verfahrens umfasst alle Herstellungsschritte nach der Sterilisation von Produkt und Bestandteilen bis der Endbehälter oder die Verpackung verschlossen ist. Zur Erhaltung einer eindeutigen und anwendbaren Definition des aseptischen Verfahrens konzentriert sich der vorliegende Teil von ISO 13408 auf die Risiken für die Aufrechterhaltung der Sterilität.

Es ist wichtig, alle möglichen Kontaminationsquellen zu kontrollieren, um die Sterilität von jedem einzelnen Bestandteil aufrechtzuerhalten. Um das zu erreichen, wird eine risikobasierte Definition des aseptischen Verfahrens eingeführt, die jedes Produkt erfasst und auf eine umfassende Weise angewendet wird, bei der Produkt, Gestaltung der Verpackung, Umgebung und Gestaltung des Herstellungsprozesses berücksichtigt werden. Die Herstellung des Produkts erfolgt in einer kontrollierten Umgebung, in der bestimmte Grenzwerte für Mikroorganismen und Partikeln eingehalten werden und Einwirkungen durch den Menschen auf ein Minimum reduziert sind. Um ein steriles Endprodukt sicherzustellen, werden validierte Systeme, entsprechend ausgebildete Mitarbeiter, kontrollierte Umgebungen sowie gründlich dokumentierte systematische Verfahren eingesetzt.

Das aseptische Verfahren wird in Grundoperationen (z. B. Sterilisation von Produkt oder Produktbestandteilen einschließlich Sterilfiltration, Zusammenbau von Bestandteilen, Handhabung und Lagerung von sterilisierten Produkten) unterteilt und es ist notwendig, dass mögliche Kontaminationsquellen von Materialien, Bestandteilen, Produkt, Personal, Einrichtungen, Geräten und Vorrichtungen, wie z. B. Wassersystemen, berücksichtigt und minimiert werden. Nur wenn alle Kontaminationsrisiken erkannt, nach Möglichkeit minimiert, beseitigt oder kontrolliert und abschließend als vertretbar bewertet wurden, können die Kontrollen des aseptischen Verfahrens als annehmbar betrachtet werden. Es ist eine geeignete Validierung der festgelegten Elemente des aseptischen Verfahrens notwendig, wobei Untersuchungen mittels Verfahrenssimulation unbedingt erforderlich sind.

Die vorliegende Überarbeitung von ISO 13408-1:1998 ist dafür vorgesehen, diese Internationale Norm an den derzeitigen Stand der Technik in diesem Bereich anzupassen.