

# ILNAS

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

## ILNAS-EN 13824:2004

### **Sterilisation von Medizinprodukten - Aseptische Herstellung flüssiger Medizinprodukte - Anforderungen**

Sterilization of medical devices - Aseptic  
processing of liquid medical devices -  
Requirements

Stérilisation des dispositifs médicaux -  
Traitement aseptique des dispositifs  
médicaux liquides - Exigences

11/2004

A decorative graphic in the bottom right corner featuring several interlocking gears in shades of blue and yellow. Overlaid on the gears is a vertical column of binary code (0s and 1s) and various mathematical symbols like plus, minus, and multiplication signs.

## Nationales Vorwort

Diese Europäische Norm EN 13824:2004 wurde als luxemburgische Norm ILNAS-EN 13824:2004 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!

ICS 11.080.01

Deutsche Fassung

## Sterilisation von Medizinprodukten - Aseptische Herstellung flüssiger Medizinprodukte - Anforderungen

Sterilization of medical devices - Aseptic processing of  
liquid medical devices - Requirements

Stérilisation des dispositifs médicaux - Traitement  
aseptique des dispositifs médicaux liquides - Exigences

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 14. Oktober 2004 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 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 Zentralsekretariat mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

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



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

Management-Zentrum: rue de Stassart, 36 B-1050 Brüssel

# Inhalt

	Seite
<b>Vorwort</b> .....	<b>3</b>
<b>Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Anwendungsbereich</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Normative Verweisungen</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Begriffe</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Qualitätsmanagementsysteme</b> .....	<b>10</b>
<b>5 Personal</b> .....	<b>10</b>
<b>6 Einrichtungen</b> .....	<b>13</b>
<b>7 Arbeitsmedien</b> .....	<b>13</b>
<b>8 Qualifizierung der Geräte und Vorrichtungen und Validierung der Verfahren</b> .....	<b>16</b>
<b>9 Verfahrensabläufe</b> .....	<b>17</b>
<b>10 Überwachung und Kontrolle der betrieblichen Umgebung</b> .....	<b>23</b>
<b>11 Medienabfüllung (Prüfungen mittels Verfahrenssimulation)</b> .....	<b>25</b>
<b>12 Sterilitätsprüfung der Endprodukte</b> .....	<b>25</b>
<b>13 Produktfreigabe</b> .....	<b>26</b>
<b>Anhang A (normativ) Herkömmliche Reinräume</b> .....	<b>27</b>
<b>Anhang B (normativ) Isolatortechnik</b> .....	<b>33</b>
<b>Anhang C (informativ) Aseptisch zubereitete Suspensionen</b> .....	<b>42</b>
<b>Anhang D (normativ) Gefriertrocknung</b> .....	<b>43</b>
<b>Anhang E (normativ) Medienabfüllungen (Prüfungen mittels Verfahrenssimulation)</b> .....	<b>47</b>
<b>Anhang F (informativ) Berechnungen der Kontaminationsrate für eine gegebene Anzahl von mit Medien abgefüllten Einheiten</b> .....	<b>57</b>
<b>Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte</b> .....	<b>60</b>
<b>Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte</b> .....	<b>61</b>
<b>Literaturhinweise</b> .....	<b>62</b>

## Vorwort

Dieses Dokument (EN 13824:2004) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ erarbeitet, 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 Mai 2005, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Mai 2005 zurückgezogen werden.

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 und ZB, die Bestandteil dieses Dokumentes sind.

Entsprechend der CEN/CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

## Einleitung

Als „steril“ gekennzeichnete Medizinprodukte müssen mittels geeigneter und validierter Verfahren hergestellt werden. Vom CEN/TC 204 wurden Normen zur Sterilisation von Medizinprodukten in der Endpackung durch Bestrahlung (EN 552), feuchte Hitze (EN 554) sowie durch Behandlung mit flüssigen chemischen Sterilisiermitteln (EN ISO 14160) und mit Ethylenoxid (EN 550) erarbeitet. Falls sich für ein steril zu gestaltendes Medizinprodukt eine Sterilisation in der Endpackung als undurchführbar erweist, bietet sich als Alternative die aseptische Herstellung an.

Die aseptische Herstellung erfordert die Anwendung validierter Sterilisationsverfahren bei allen Bestandteilen der Produktionseinrichtungen, die mit dem unter aseptischen Bedingungen bearbeiteten Material in Kontakt kommen, vor der Ingebrauchnahme dieser Einrichtungen. Dies trifft auch auf Bestandteile von Behältern zu. Die sterilisierten Bestandteile der Einrichtungen und Behälter werden dann in einer Weise zusammengebaut, die ihre Sterilität aufrechterhält. Die Herstellung des Produkts erfolgt in einer kontrollierten Umgebung, in der bestimmte Grenzwerte an Mikroorganismen und Partikeln eingehalten werden und Einwirkungen durch den Menschen auf ein Minimum reduziert sind.

Die Durchführung der Sterilisation stellt ein anspruchsvolles Arbeitsgebiet dar. Um ein steriles Produkt sicherstellen zu können, benötigen die Hersteller validierte Systeme, entsprechend ausgebildete Mitarbeiter, ein kontrolliertes Arbeitsumfeld sowie gründlich dokumentierte systematische Verfahren. Die Anwendung dieser Elemente auf die aseptische Herstellung wird weiter unten diskutiert.

Während die Sterilisation in der Endpackung den Einsatz eines Verfahrens mit nachgewiesener Keimabtötungswirkung voraussetzt, kann die Sicherung der Sterilität bei der aseptischen Herstellung nur gefolgert werden, da die Einrichtungen, Geräte und die eingesetzten Mitarbeiter alles Faktoren sind, die mit dem Verfahren und dessen Steuerung zusammenhängen. Zu den Hauptelementen, die bei der aseptischen Herstellung besonders zu beachtet sind, gehören:

- a) Personal;
- b) Gestaltung und Spezifikationen für Gebäude, Geräte und Einrichtungen;
- c) Programme zur Überwachung des Gehalts der Umgebung an Mikroorganismen und Partikeln;
- d) die zufrieden stellende Funktion validierter Systeme für die Herstellung von Wasser, Dampf und sonstigen Verfahrensgasen geeigneter Qualität;
- e) Betriebsanleitungen und Verfahren für die Herstellungsabläufe, einschließlich Bedarf an Arbeitskräften und Rohstoffen, Materialströme, Herstellung von Lösungen und damit zusammenhängende Akzeptanzkriterien;
- f) Validierung und Routinekontrolle der Reinigungs-, Desinfektions- und Sterilisationsverfahren;
- g) Validierungsverfahren und Datenerfordernisse für die Medienabfüllung sowie für Behälter- und Verschlussysteme und
- h) Betriebsanleitungen zu Akzeptanzkriterien, überprüfenden Untersuchungen sowie zu Entscheidungen über Freigabe bzw. Ablehnung.

## 1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt Anforderungen an die Gestaltung und den Betrieb aseptischer Verarbeitungseinrichtungen und an die Validierung und Routinekontrolle der aseptischen Herstellungsverfahren für sterile flüssige Medizinprodukte fest. Es gilt nicht für pharmazeutische Produkte, für die Anforderungen an die einschlägige Gute Herstellungspraxis anzuwenden sind.

ANMERKUNG Viele der in diesem Dokument enthaltenen Prinzipien können auf bestimmte unter aseptischen Bedingungen hergestellte Medizinprodukte im festen Zustand angewendet werden.

## 2 Normative Verweisungen

Die folgenden zitierten Dokumente 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).

EN 980, *Graphische Symbole zur Kennzeichnung von Medizinprodukten*

EN 1174-1, *Sterilisation von Medizinprodukten — Schätzung der Population von Mikroorganismen auf einem Produkt — Teil 1: Anforderungen*

EN 1174-2, *Sterilisation von Medizinprodukten — Schätzung der Population von Mikroorganismen auf einem Produkt — Teil 2: Leitfaden*

EN 1174-3, *Sterilisation von Medizinprodukten — Schätzung der Population von Mikroorganismen auf einem Produkt — Teil 3: Leitfaden zu den Validierungsverfahren für mikrobiologische Methoden*

EN 1822-1:1998, *Schwebstofffilter (HEPA und ULPA) — Teil 1: Klassifikation, Leistungsprüfung, Kennzeichnung*

EN 1822-2:1998, *Schwebstofffilter (HEPA und ULPA) — Teil 2: Aerosolerzeugung, Messgeräte, Partikelzählstatistik*

EN ISO 14644-1:1999, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 1: Klassifizierung der Partikelreinheit der Luft für Reinräume und reine Bereiche (ISO 14644-1:1999)*

EN ISO 14644-2:2000, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 2: Festlegungen zur Prüfung und Überwachung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung mit ISO 14644-1 (ISO 14644-2:2000)*

prEN ISO 14644-3:2002, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 3: Messtechnik und Prüfverfahren (ISO/DIS 14644-3:2002)*

EN ISO 14644-4:2001, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme (ISO 14644-4:2001)*

prEN ISO 14644-7:2004, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 7: Einrichtungen zur Trennung von Reinraumbereichen (Reinluflhauben, Handschuhboxen und Minienvironments) (ISO/FDIS 14644-7:2004)*

Europäische Pharmakopöe: *Monographien zu gereinigtem Wasser sowie zu Wasser für Injektionszwecke*. European Department for the Quality of Medicines

Europäische Pharmakopöe: *Sterilitätsprüfung*. European Department for the Quality of Medicines

Rules governing medicinal products in the European Union, Volume 44, Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practices, Commission of European Communities, Brussels/Luxembourg (aktuelle Ausgabe erhältlich über <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/home.htm>)

### 3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

**3.1 Eingriffgrenze (Umgebungskontrollen)**  
festgelegte Gehalte an Mikroorganismen oder Partikeln, bei deren Überschreitung unverzügliche Nachuntersuchungs- und Korrekturmaßnahmen erforderlich werden

**3.2 Eingriffgrenze (Medienabfüllung)**  
Anzahl der positiven mit Medien abgefüllten Geräteeinheiten, bei deren Überschreitung eine unverzügliche Ursachenerforschung sowie Korrekturmaßnahmen erforderlich werden

**3.3 Warngrenze (Umgebungskontrollen)**  
festgelegte Gehalte an Mikroorganismen oder Partikeln als Frühwarnung für ein mögliches Abweichen von üblichen Betriebsbedingungen, die nicht unbedingt einen Grund für endgültige Korrekturmaßnahmen darstellen, jedoch eine Ursachenerforschung erfordern können

**3.4 Warngrenze (Medienabfüllung)**  
Anzahl der positiven mit Medien abgefüllten Einheiten, bei deren Überschreitung eine unverzügliche Ursachenforschung erforderlich ist, die jedoch nicht unbedingt einen Grund für endgültige Korrekturmaßnahmen darstellen

**3.5 aseptische Abfüllung**  
Teil eines unter aseptischen Bedingungen durchgeführten Arbeitsganges, bei dem ein vorsterilisiertes Produkt oder eine Lösung, die ein Sterilisierfilter durchlaufen hat, in sterile Behälter abgefüllt und/oder abgepackt wird, welches dann verschlossen wird

**3.6 aseptische Abfülllinie**  
Produktionsvorrichtung bzw. Anordnung zur aseptischen Abfüllung von flüssigen Medizinprodukten in Produktbehälter und/oder Produkte

**3.7 aseptische Herstellung**  
Handhabung und Abfüllung von sterilen Behältern und Produkten oder ihrer Komponenten in einer kontrollierten Umgebung, in der Luftzufuhr, Materialien, Geräte und Personal so überwacht werden, dass die Kontamination mit Mikroorganismen und Partikeln auf ein vertretbares Niveau geregelt wird

**ANMERKUNG** Zur aseptischen Herstellung können die Formulierung (Zusammensetzung des Produkts), Filtration und die Abfüllung in vorsterilisierte Behälter gehören.

**3.8 aseptischer Arbeitsbereich (en: aseptic processing area, APA)**  
kontrollierte Umgebung für die aseptische Abfüllung von flüssigen Medizinprodukten in Produktbehälter, in der Luftzufuhr, Materialien, Geräte und Mitarbeiter so überwacht werden, dass jedes potentielle Risiko einer Kontamination mit Mikroorganismen und Partikeln auf ein vorbestimmtes Niveau geregelt und auf ein Minimum herabgesetzt bzw. beseitigt wird



**3.9****Charge**

festgelegte Menge von Ausgangsmaterial, Verpackungsmaterial oder eines Produkts, die in einem einzigen Verfahren oder einer einzigen Verfahrensreihe verarbeitet wurde, so dass erwartet werden könnte, dass sie homogen ist

**3.10****Unterlagen der Chargenherstellung**

Verfahrensdokumentation, mittels derer die Herstellung von Produktchargen unterstützt wird, die mit den festgelegten Spezifikationen für die Produktherstellung und Qualitätssicherung übereinstimmen

**3.11****Keimbelastung (en: bioburden)**

Ansiedlung (Population) von lebensfähigen Mikroorganismen in/auf einem Medizinprodukt und/oder einer Verpackung

**3.12****biologischer Indikator**

mikrobiologisches Prüfsystem mit definierter Resistenz gegen ein spezifiziertes Sterilisationsverfahren

**3.13****Reinraum**

Raum, in dem die Konzentration luftgetragener Partikel kontrolliert 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

**3.14****Behälterkonfiguration**

vom Fassungsvermögen unabhängige einheitliche Gestaltung der Behälter

**3.15****kritischer Arbeitsbereich**

Stelle innerhalb eines aseptischen Arbeitsbereichs, in dem das Produkt und Kontaktflächen für das Produkt mit der Umgebung in Berührung kommen

ANMERKUNG Zu Arbeitsvorgängen unter aseptischen Bedingungen können aseptische Anschlüsse, Abfüllarbeiten, Stopfenverschluss von Behältnissen und sonstige Verschlussstätigkeiten gehören.

**3.16****kritische Oberfläche**

Oberfläche innerhalb des kritischen Arbeitsbereichs in unmittelbarer Nähe von aseptischen Tätigkeiten, die ein potentielles Risiko für das Produkt darstellt

**3.17****Druckdifferenz**

Differenz des statischen Drucks zwischen Räumen oder abgeschlossenen Bereichen unterschiedlicher Reinheitseinstufung

**3.18****Desinfektionsmittel**

chemisches oder physikalisches Mittel zur Inaktivierung von vegetativen Mikroorganismen, das jedoch nicht unbedingt wirksam gegen hochgradig resistente Sporen ist

**3.19****Umgebungsflora****Umgebungsisolate**

in Bearbeitungs- oder Produktionsbereichen vorhandene und/oder isolierte Mikroorganismen