DIN EN ISO 13408-1:2024-09 (D)

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2023); Deutsche Fassung EN ISO 13408-1:2024

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort ... 13

Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745 ... 14

Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/746 ... 17

Vorwort ... 19

Einleitung ... 21

1 Anwendungsbereich ... 24

2 Normative Verweisungen ... 24

3 Begriffe ... 24

4 Allgemeines ... 32

5 Prinzipien der aseptischen Herstellung ... 33
5.1 Allgemeines ... 33
5.2 Anwendung eines aseptischen Verfahrens ... 34
5.3 Kernelemente ... 35
5.4 Aseptische Arbeitsbereiche ... 36
5.4.1 Allgemeines ... 36
5.4.2 Kritischer Verarbeitungsbereich ... 36
5.4.3 Direkte unterstützende Bereiche ... 36
5.4.4 Indirekte unterstützende Bereiche ... 37

6 Verfahrensdesign, Entwicklung und Risikomanagement ... 37
6.1 Allgemeines ... 37
6.2 Verfahrensdesign ... 39
6.3 Risikobeurteilung ... 39
6.4 Identifizierung von kritischen Kontrollpunkten und Prozessparametern ... 40
6.5 Handhabung und Verarbeitung ... 40
6.6 Umgang mit Umgebung und Luft ... 40
6.7 Materialien ... 41
6.8 Personal ... 42
6.8.1 Allgemeines ... 42
6.8.2 Ausbildung ... 42
6.8.3 Gesundheit ... 43
6.8.4 Eingriffe ... 43
6.8.5 Wartungspersonal ... 43
6.8.6 Reinraumbekleidungssystem ... 43
6.9 Ausrüstung für die aseptische Herstellung ... 44
6.9.1 Allgemeines ... 44
6.9.2 Automatisierte Verfahren und Robotik ... 45
6.9.3 Systeme für den Einmalgebrauch und Verbindungsvorrichtungen ... 45

6.9.4 Zusatzausrüstung und Versorgungseinrichtungen ... 46
6.10 Bestandteile ... 46
6.11 Produktbezogene sicherheitstechnische Anforderungen ... 46
6.12 Verfahren für die aseptische Endverpackung ... 47
6.13 Bewegungsmanagement ... 47
6.13.1 Containment ... 47
6.13.2 Kreuzkontamination ... 47
6.13.3 Einbringen von Gegenständen ... 48
6.13.4 Entnahme ... 48
6.13.5 Abfallmanagement ... 48
6.14 Dauer des Herstellungsverfahrens ... 49

7 Kontaminationskontrollstrategie (CCS) ... 49
7.1 Allgemeines ... 49
7.2 Reinigungs- und Desinfektionsprogramme ... 50
7.2.1 Allgemeines ... 50
7.2.2 Reinigung ... 50
7.2.3 Desinfektion ... 51
7.2.4 Für die Reinigung und Desinfektion im APA eingesetzte Ausrüstung ... 51
7.2.5 Validierung des Reinigungsverfahrens ... 52
7.2.6 Validierung des Desinfektionsverfahrens ... 52
7.2.7 Reinigung und Desinfektion der Ausrüstung ... 53
7.2.8 Reinigungs- und Desinfektionsverfahren ... 53
7.3 Sterilisation ... 53
7.3.1 Allgemeines ... 53
7.3.2 Sterilisationsverfahren ... 54
7.3.3 Sterilisierausrüstung ... 54
7.3.4 Sterilisationsdurchführung ... 54
7.3.5 Post-aseptische abtötende Behandlungen ... 55
7.3.6 Kontrolle von Endotoxinen ... 55
7.3.7 Entpyrogenisierung ... 55
7.4 Aufrechterhaltung der Sterilität ... 56
7.5 Wartungs- und Kalibrierprogramme ... 58
7.5.1 Wartungspersonal ... 58
7.5.2 Geplante Wartungsarbeiten ... 59
7.5.3 Außerplanmäßige Wartung ... 60
7.5.4 Kalibrierung der Ausrüstung ... 60
7.6 Umgebungsüberwachung ... 60
7.6.1 Allgemeines ... 60
7.6.2 Probenahme für die Überwachung nicht-lebensfähiger Partikel ... 61
7.6.3 Probenahme zur mikrobiologischen Überwachung der Umgebung ... 62
7.7 Containment hochwirksamer oder giftiger Substanzen ... 62

8 Nachweis der Wirksamkeit ... 63
8.1 Qualifizierung und Validierung der Ausrüstung ... 63
8.1.1 Allgemeines ... 63
8.1.2 Lastenheft ... 63
8.1.3 Designqualifizierung ... 63
8.1.4 Installationsqualifizierung (IQ) ... 64
8.1.5 Funktionsqualifizierung (OQ) ... 64
8.1.6 Leistungsqualifizierung (PQ) ... 64
8.1.7 Requalifizierung ... 64
8.2 Validierung des aseptischen Verfahrens ... 65
8.2.1 Allgemeines ... 65
8.2.2 Einführung und Organisation von Eingriffen ... 65
8.2.3 Verfahrenssimulation ... 65
8.2.4 Aseptische Initialqualifizierung ... 68
8.2.5 Regelmäßige Leistungsrequalifizierung ... 68
8.2.6 Wiederholung der aseptischen Initialqualifizierung ... 70

8.2.7 Dokumentation der Verfahrenssimulationen ... 70
8.2.8 Weiterer Umgang mit dem abgefüllten Produkt ... 71
8.2.9 Überlegungen hinsichtlich des Lebenszyklus aseptischer Verfahren ... 71
8.3 Aufrechterhaltung des Verfahrens ... 72
8.3.1 Allgemeines ... 72
8.3.2 Überprüfung des Herstellungsverfahrens ... 72
8.3.3 Änderungen oder Entwicklungen am Herstellungsverfahren ... 73

9 Produktfreigabe ... 73
9.1 Allgemeines ... 73
9.2 Prüfung auf Sterilität ... 73
9.3 Prüfung auf Bakterien-Endotoxine ... 74
9.4 Prüfung auf Mykoplasma ... 74
9.5 Mikrobiologische Schnellverfahren und alternative mikrobiologische Verfahren ... 74

Anhang A (informativ) Die aseptische Herstellung — Typische Elemente ... 75

Anhang B (informativ) Risikomanagement ... 76
B.1 Allgemeines ... 76
B.2 Verfahren zum Qualitätsrisikomanagement ... 76
B.2.1 Risikobeurteilung ... 76
B.2.2 Risikokontrolle ... 77
B.2.3 Risikokommunikation ... 77
B.2.4 Risikoüberprüfung ... 77
B.3 Instrumente zur Risikobeurteilung ... 78
B.3.1 Allgemeines ... 78
B.3.2 Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) ... 78
B.3.3 Fehlerbaumanalyse ... 80
B.3.4 HAZOP-Analyse ... 81
B.3.5 Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte (HACCP) ... 82
B.3.6 Vereinfachte Risikobeurteilung ... 82

Anhang C (informativ) Typische Arbeitsbereiche ... 84
C.1 Allgemeines ... 84
C.2 Beispielaufbau eines aseptischen Arbeitsbereichs (APA) ... 87

Anhang D (informativ) Vergleich der Klassifizierungen von Reinräumen und Filtern ... 89

Anhang E (informativ) Beispiel für ein Flussdiagramm eines aseptischen Verfahrens ... 93

Anhang F (informativ) Geschlossene Systeme und Robotik ... 94
F.1 Allgemeines ... 94
F.2 Systeme für den Einmalgebrauch als geschlossene Systeme in einem aseptischen Verfahren ... 95
F.3 Robotik ... 96

Anhang G (informativ) Qualifizierung eines Systems für sterile Reinraumbekleidung ... 98
G.1 Allgemeines ... 98
G.2 Designqualifizierung ... 98
G.2.1 Allgemeines ... 98
G.2.2 Materialqualifizierungen ... 98
G.2.3 Leistungsprüfung ... 99
G.2.4 Stabilitätsprüfung von sterilen Reinraumkleidungsstücken und Zubehörteilen ... 99
G.2.5 Bewertung der Gebrauchstauglichkeit ... 100
G.3 Installationsqualifizierung (IQ) ... 100
G.4 Funktionsqualifizierung (OQ) ... 100
G.5 Leistungsqualifizierung (PQ) ... 101

Anhang H (informativ) Mikrobiologische Schnellverfahren und alternative mikrobiologische Verfahren ... 102

Literaturhinweise ... 104

Bilder

Bild 1 — Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362 23

Bild 2 — Entscheidende Tätigkeiten bei Entwicklung und Durchführung der aseptischen Herstellung und ihre Beziehung zueinander..... 34

Bild B.1 — Überblick über ein typisches Qualitätsrisikomanagementverfahren (Verweisung ICH Q9) 78

Bild B.2 — Beispiel für ein FTA-Diagramm 81

Bild C.1 — Kritischer Verarbeitungsbereich und unterstützender Bereich..... 84

Bild C.2 — Beispiel für die Konfiguration eines aseptischen Arbeitsbereichs (APA) mit einem RABS oder einer biologischen Sicherheitswerkbank 87

Bild C.3 — Beispiel für die Konfiguration eines aseptischen Arbeitsbereichs (APA) unter Verwendung eines geschlossenes System 88

Bild E.1 — Beispiel für ein in Grundoperationen unterteiltes aseptisches Verfahren..... 93

Bild F.1 — Schema eines Abfüllsystems mit mehrfachen Anschluss- und Trennvorgängen..... 95

Bild F.2 — Beispiel für ein System für ein einzelnes steriles Manifoldsystem 95

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [ABl. L 117] sowie System- oder Prozessanforderungen, einschließlich solcher, die Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Untersuchungen, klinische Bewertungen oder die klinische Überwachung nach dem Inverkehrbringen betreffen 14

Tabelle ZA.2 — Zur Geltendmachung der Konformitätsvermutung anzuwendende Normen, wie in diesem Anhang ZA beschrieben..... 16

Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/746 [ABl. L 117] sowie System- oder Prozessanforderungen, einschließlich solcher, die Qualitätsmanagementsysteme, Risikomanagement, Systeme zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen, klinische Untersuchungen, Leistungsprüfungen, klinische Nachweise oder die Leistungsüberwachung nach dem Inverkehrbringen betreffen..... 17

Tabelle B.1 — Beispiel einer FMEA für den aseptischen Anschluss einer Herstellungsausrüstung zum Einmalgebrauch..... 79

Tabelle B.2 — Reinigung vor Ort (CIP) eines Bioreaktors..... 79

Tabelle C.1 — APA-System 86

Tabelle D.1 — Klassifizierungssysteme..... 89

Tabelle D.2 — Vergleich von HEPA- und ULPA-Filtern 91