

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 |