

E DIN EN ISO 13408-1:2022-06 (D/E)

Erscheinungsdatum: 2022-05-06

**Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 1:
Allgemeine Anforderungen (ISO/DIS 13408-1:2021); Deutsche und Englische Fassung
prEN ISO 13408-1:2021**

**Aseptic processing of health care products - Part 1: General requirements (ISO/DIS
13408-1:2021); German and English version prEN ISO 13408-1:2021**

Inhalt	Seite
Europäisches Vorwort.....	12
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745.....	13
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/746.....	16
Vorwort	18
Einleitung	20
1 Anwendungsbereich.....	23
2 Normative Verweisungen	23
3 Begriffe	23
4 Allgemeines	30
5 Prinzipien der aseptischen Herstellung	31
5.1 Allgemeines	31
5.2 Anwendung eines aseptischen Verfahrens	32
5.3 Kernelemente	33
5.4 Aseptische Arbeitsbereiche	34
5.4.1 Allgemeines	34
5.4.2 Kritischer Verarbeitungsbereich	34
5.4.3 Direkte unterstützende Bereiche.....	34
5.4.4 Indirekte unterstützende Bereiche	35
6 Risikobasierter Ansatz bei Design, Entwicklung und Risikomanagement des Verfahrens	35
6.1 Allgemeines	35
6.2 Verfahrensdesign	37
6.3 Risikobeurteilung	37
6.4 Identifizierung von kritischen Kontrollpunkten und Prozessparametern	38
6.5 Handhabung und Verarbeitung	38
6.6 Umgang mit Umgebung und Luft	38
6.7 Materialien	39
6.8 Personal.....	40
6.8.1 Allgemeines	40
6.8.2 Ausbildung.....	40
6.8.3 Reinraumbekleidungssystem.....	41
6.8.4 Gesundheit.....	42
6.8.5 Wartungspersonal	42
6.9 Ausrüstung für die aseptische Herstellung.....	42
6.9.1 Allgemeines	42

6.9.2	Automatisierte Verfahren und Robotik	43
6.9.3	Systeme für den Einmalgebrauch und Verbindungsvorrichtungen	43
6.9.4	Zusatzausrüstung und Versorgungseinrichtungen.....	43
6.10	Bestandteile	44
6.10.1	Allgemeines.....	44
6.10.2	Integritätsprüfung	44
6.11	Produkt.....	44
6.11.1	Containment	44
6.11.2	Verfahren für die aseptische Endverpackung.....	45
6.12	Bewegungsmanagement	45
6.12.1	Containment	45
6.12.2	Kreuzkontamination	45
6.12.3	Einbringen von Gegenständen	46
6.12.4	Entnahme.....	46
6.12.5	Abfallmanagement.....	46
6.13	Dauer des Herstellungsverfahrens.....	46
7	Kontaminationskontrollstrategie.....	47
7.1	Allgemeines.....	47
7.2	Reinigungs- und Desinfektionsprogramme.....	47
7.2.1	Allgemeines.....	47
7.2.2	Reinigung.....	48
7.2.3	Desinfektion.....	49
7.2.4	Für die Reinigung und Desinfektion im APA eingesetzte Ausrüstung	49
7.2.5	Validierung des Reinigungsverfahrens.....	50
7.2.6	Validierung des Desinfektionsverfahrens	50
7.2.7	Reinigung und Desinfektion der Ausrüstung.....	51
7.2.8	Reinigungs- und Desinfektionsverfahren	51
7.3	Sterilisation.....	51
7.3.1	Allgemeines.....	51
7.3.2	Sterilisationsverfahren	52
7.3.3	Sterilisierausrüstung	52
7.3.4	Sterilisationsdurchführung	52
7.3.5	Kontrolle von Endotoxinen	53
7.3.6	Entpyrogenisierung.....	53
7.3.7	Aufrechterhaltung der Sterilität	54
7.4	Wartungs- und Kalibrierprogramme	56
7.4.1	Wartungspersonal	56
7.4.2	Geplante Wartungsarbeiten	56
7.4.3	Außerplanmäßige Wartung.....	57
7.4.4	Kalibrierung der Ausrüstung	57
7.5	Umgebungsüberwachung.....	58
7.5.1	Allgemeines.....	58
7.5.2	Probenahme für die Überwachung nicht-lebensfähiger Partikel	59
7.5.3	Probenahme zur mikrobiologischen Überwachung der Umgebung	59
7.6	Containment hochwirksamer oder giftiger Substanzen.....	60
8	Nachweis der Wirksamkeit.....	60
8.1	Qualifizierung und Validierung der Ausrüstung.....	60
8.1.1	Allgemeines.....	60
8.1.2	Lastenheft	60
8.1.3	Designqualifizierung.....	61
8.1.4	Installationsqualifizierung.....	61
8.1.5	Funktionsqualifizierung	61
8.1.6	Leistungsqualifizierung	61
8.1.7	Requalifizierung.....	62
8.2	Validierung des aseptischen Verfahrens	62
8.2.1	Allgemeines.....	62
8.2.2	Einführung und Organisation von Eingriffen	62

8.2.3	Verfahrenssimulation	63
8.2.4	Erste aseptische Qualifizierung	66
8.2.5	Regelmäßige Leistungsrequalifizierung	66
8.2.6	Wiederholung der ersten aseptischen Qualifizierung	67
8.2.7	Dokumentation der Verfahrenssimulationen	68
8.2.8	Weiterer Umgang mit dem abgefüllten Produkt	69
8.2.9	Überlegungen hinsichtlich des Lebenszyklus aseptischer Verfahren	69
8.3	Aufrechterhaltung des Verfahrens	69
8.3.1	Allgemeines	69
8.3.2	Überprüfung des Herstellungsverfahrens	70
8.3.3	Änderungen oder Entwicklungen am Herstellungsverfahren	70
8.3.4	Überprüfung der Risikobeurteilung	71
9	Produktfreigabe	71
9.1	Allgemeines	71
9.2	Prüfung auf Sterilität	71
9.3	Prüfung auf Bakterien-Endotoxine	71
9.4	Mikrobiologische Schnellverfahren und alternative mikrobiologische Verfahren	72
Anhang A (informativ) Die aseptische Herstellung — Typische Elemente		73
Anhang B (informativ) Spezifische zu beachtende Risiken		74
B.1	Allgemeines	74
B.2	Verfahren zum Qualitätsrisikomanagement	74
B.2.1	Risikobeurteilung	74
B.2.2	Risikokontrolle	75
B.2.3	Risikokommunikation	75
B.2.4	Risikoüberprüfung	75
B.3	Instrumente zur Risikobeurteilung	76
B.3.1	Allgemeines	76
B.3.2	Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA)	76
B.3.3	Fehlerbaumanalyse	78
B.3.4	HAZOP-Analyse	79
B.3.5	Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte (HACCP)	79
B.3.6	Vereinfachte Risikobeurteilung	80
Anhang C (informativ) Typische Arbeitsbereiche		82
C.1	Allgemeines	82
C.2	Beispielaufbau eines aseptischen Arbeitsbereichs	84
Anhang D (informativ) Vergleich der Klassifizierungen von Reinräumen und Filtern		86
Anhang E (informativ) Beispiel für ein Flussdiagramm eines aseptischen Verfahrens		90
Anhang F (informativ) Geschlossene Systeme und Robotik		91
F.1	Allgemeines	91
F.2	Systeme für den Einmalgebrauch als geschlossene Systeme in einem aseptischen Verfahren	92
F.3	Robotik	93
Anhang G (informativ) Qualifizierung eines Systems für sterile Reinraumbekleidung		95
G.1	Allgemeines	95
G.2	Designqualifizierung	95
G.2.1	Allgemeines	95
G.2.2	Materialqualifizierungen	95
G.2.3	Leistungsprüfung	96
G.2.4	Stabilitätsprüfung von sterilen Reinraumkleidungsstücken und Zubehörteilen	96
G.2.5	Bewertung der Gebrauchstauglichkeit	97
G.3	Installationsqualifizierung	97
G.4	Funktionsqualifizierung	98
G.5	Leistungsqualifizierung	98

Anhang H (informativ) Mikrobiologische Schnellverfahren und alternative mikrobiologische Verfahren.....	99
Literaturhinweise	101

Bilder

Bild 1 — Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362	22
Bild 2 — Beziehung zwischen der Normenreihe ISO 13408 und ISO 18362	32
Bild B.1 — Risikomanagementverfahren (Verweisung ICH Q9).....	76
Bild B.2 — Beispiel für ein FTA-Diagramm	78
Bild C.1 — Kritischer Verarbeitungsbereich und unterstützender Bereich.....	82
Bild C.2 — Beispiel für die Konfiguration eines aseptischen Arbeitsbereichs mit einem RABS/einer biologischen Sicherheitswerkbank.....	85
Bild C.3 — Beispiel für die Konfiguration eines aseptischen Arbeitsbereichs als geschlossenes System	85
Bild E.1 — Beispiel für ein in Grundoperationen unterteiltes aseptisches Verfahren.....	90
Bild F.1 — Schema eines Abfüllsystems mit mehrfachen Anschluss-/Trennvorgängen	92
Bild F.2 — Beispiel für ein System mit einer einzigen sterilen Verteileranlage.....	92
Bild F.3 — Beispiel für ein Robotiksystem innerhalb ISO 5 und in ISO 7/8.....	93

Tabellen

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/745 [ABl. L 117]	14
Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Verordnung (EU) 2017/746 [ABl. L 117]	17
Tabelle B.1 — Beispiel einer FMEA für den aseptischen Anschluss einer Herstellungsausrüstung zum Einmalgebrauch.....	76
Tabelle B.2 — Reinigung vor Ort (CIP) eines Bioreaktors.....	77
Tabelle C.1 — APA-System	83
Tabelle D.1 — Klassifizierungssysteme.....	86
Tabelle D.2 — Vergleich von HEPA-/ULPA-Filtern	88