

# DIN EN ISO 13408-1:2015-12 (D)

**Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 1:  
Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2008, einschließlich Amd 1:2013); Deutsche  
Fassung EN ISO 13408-1:2015**

---

| <b>Inhalt</b>  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Vorwort .....  | 5            |
| Einleitung .....   | 7            |
| 1 Anwendungsbereich.....   | 9            |
| 2 Normative Verweisungen .....   | 9            |
| 3 Begriffe .....   | 10           |
| 4 Elemente eines Qualitätsmanagementsystems .....  | 15           |
| 4.1 Allgemeines .....  | 15           |
| 4.2 Zuweisung von Verantwortlichkeiten .....   | 15           |
| 4.3 Kalibrierung.....  | 16           |
| 5 Definition des aseptischen Verfahrens .....  | 16           |
| 5.1 Allgemeines .....  | 16           |
| 5.2 Risikomanagement.....  | 16           |
| 5.2.1 Allgemeines .....  | 16           |
| 5.2.2 Identifizierung von mikrobiologischen Kontaminationsrisiken.....                   | 17           |
| 5.2.3 Beurteilung von Kontaminationsrisiken.....   | 18           |
| 5.2.4 Überwachung und Nachweis von Kontamination.....                                    | 18           |
| 5.2.5 Verhinderung von Kontamination.....  | 19           |
| 6 Herstellungsumgebung .....   | 19           |
| 6.1 Allgemeines .....  | 19           |
| 6.2 Gestaltung/Auslegung der Herstellungsumgebung .....                                  | 20           |
| 6.2.1 Allgemeines .....  | 20           |
| 6.2.2 Konstruktionsmerkmale .....  | 20           |
| 6.3 Räumliche Anordnung.....   | 21           |
| 6.3.1 Allgemeines .....  | 21           |
| 6.3.2 Kritischer Arbeitsbereich.....   | 21           |
| 6.3.3 Direkte unterstützende Bereiche.....   | 22           |
| 6.3.4 Indirekte unterstützende Bereiche .....  | 22           |
| 6.3.5 Material-Luftschleusen und -Durchreichen sowie Öffnungen zur Produktentnahme ..... | 22           |
| 6.3.6 Personal-Luftschleusen .....   | 23           |
| 6.3.7 Nebenbereiche .....  | 23           |
| 6.4 Material- und Personalfluss.....   | 23           |
| 6.4.1 Allgemeines .....  | 23           |
| 6.4.2 Einbringen von Materialien und Bestandteilen in den APA.....                       | 24           |
| 6.5 Raumluftechnische Anlage .....   | 24           |
| 6.5.1 Allgemeines .....  | 24           |
| 6.5.2 Luftbehandlung.....  | 24           |
| 6.5.3 Luftströmungsprofile .....   | 25           |
| 6.5.4 Temperatur und relative Luftfeuchte .....  | 25           |
| 6.5.5 HEPA-Filter (einschließlich UPLA-Filtern) .....                                    | 25           |
| 6.6 Qualifizierung von Reinräumen .....  | 26           |
| 6.7 Medienversorgung und Hilfsgeräte.....  | 26           |
| 6.7.1 Allgemeines .....  | 26           |
| 6.7.2 Wasser und Abwasser.....   | 26           |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 6.7.3  | Gase.....   | 26 |
| 6.7.4  | Vakuumversorgungseinrichtung.....                                 | 27 |
| 6.8    | Umgebungs- und personalbezogene Überwachungsprogramme.....        | 27 |
| 6.8.1  | Allgemeines.....  | 27 |
| 6.8.2  | Probenahme für die Überwachung der Partikelsituation.....         | 28 |
| 6.8.3  | Probenahme zur mikrobiologischen Überwachung der Umgebung.....    | 28 |
| 6.8.4  | Überwachung des Personals.....                                    | 28 |
| 6.8.5  | Überwachungsverfahren.....  | 28 |
| 6.8.6  | Auswertung der Überwachungsdaten.....                             | 29 |
| 7      | Ausrüstung.....   | 31 |
| 7.1    | Qualifizierung.....   | 31 |
| 7.1.1  | Allgemeines.....  | 31 |
| 7.1.2  | Anforderungen des Anwenders.....                                  | 31 |
| 7.1.3  | Designqualifizierung.....   | 31 |
| 7.1.4  | Abnahmebeurteilung.....   | 32 |
| 7.1.5  | Funktionsbeurteilung.....   | 32 |
| 7.1.6  | Leistungsbeurteilung.....   | 32 |
| 7.1.7  | Erneute Beurteilung.....  | 32 |
| 7.2    | Wartung der Ausrüstung.....                                       | 33 |
| 7.2.1  | Planmäßige vorbeugende Wartung.....                               | 33 |
| 7.2.2  | Außerplanmäßige Wartung.....                                      | 33 |
| 8      | Personal.....   | 34 |
| 8.1    | Allgemeines.....  | 34 |
| 8.2    | Aus- und Weiterbildung für Tätigkeiten im APA.....                | 34 |
| 8.3    | Umkleideverfahren.....  | 36 |
| 8.3.1  | Allgemeines.....  | 36 |
| 8.3.2  | Umkleiden vor dem Betreten des APA.....                           | 36 |
| 8.4    | Gesundheitszustand der Mitarbeiter.....                           | 37 |
| 9      | Herstellung des Produktes.....                                    | 37 |
| 9.1    | Erreichen und Aufrechterhaltung der Sterilität.....               | 37 |
| 9.1.1  | Sterilisation von Bestandteilen.....                              | 37 |
| 9.1.2  | Entpyrogenisierung.....   | 38 |
| 9.1.3  | Sterilisation des Produktes.....                                  | 38 |
| 9.2    | Dauer des Herstellungsverfahrens.....                             | 38 |
| 9.3    | Aseptische Herstellungsverfahren.....                             | 39 |
| 9.4    | Reinigung und Desinfektion von Anlagen.....                       | 39 |
| 9.4.1  | Allgemeines.....  | 39 |
| 9.4.2  | Reinigung.....  | 39 |
| 9.4.3  | Desinfektion.....   | 40 |
| 9.4.4  | Für die Reinigung/Desinfektion im APA eingesetzte Ausrüstung..... | 40 |
| 9.4.5  | Überwachung der Wirksamkeit von Reinigung und Desinfektion.....   | 40 |
| 9.4.6  | Wirksamkeit von Desinfektionsverfahren.....                       | 41 |
| 9.5    | Reinigung, Desinfektion und Sterilisation der Ausrüstung.....     | 41 |
| 9.5.1  | Allgemeines.....  | 41 |
| 9.5.2  | Reinigung der Ausrüstung.....                                     | 41 |
| 9.5.3  | Desinfektion der Ausrüstung.....                                  | 42 |
| 9.5.4  | Sterilisation von kritischen Oberflächen.....                     | 42 |
| 9.5.5  | Kontrolle von Endotoxinen auf kritischen Oberflächen.....         | 42 |
| 10     | Verfahrenssimulation.....   | 42 |
| 10.1   | Allgemeines.....  | 42 |
| 10.2   | Auswahl der Medien und Förderung des Wachstums.....               | 43 |
| 10.3   | Simulationsverfahren.....   | 43 |
| 10.4   | Bebrütung und Überprüfung der mit Medien gefüllten Einheiten..... | 44 |
| 10.5   | Erste Leistungsbeurteilung.....                                   | 45 |
| 10.5.1 | Allgemeines.....  | 45 |
| 10.5.2 | Zu befüllende Anzahl.....   | 45 |

|   |  |    |
|---|--|----|
| 10.5.3  | Annahmekriterien .....   | 45 |
| 10.6  | Regelmäßige Leistungsbeurteilung.....                                    | 46 |
| 10.6.1  | Anforderungen an die Zeitplanung .....                                   | 46 |
| 10.6.2  | Zu befüllende Anzahl.....  | 46 |
| 10.6.3  | Annahmekriterien .....   | 46 |
| 10.7  | Wiederholung der ersten Leistungsbeurteilung.....                        | 46 |
| 10.8  | Dokumentation der Verfahrenssimulationen.....                            | 47 |
| 10.9  | Weiterer Umgang mit dem abgefüllten Produkt.....                         | 47 |
| 11  | Prüfung auf Sterilität.....  | 48 |
| 11.1  | Allgemeines.....   | 48 |
| 11.2  | Untersuchung der positiven Einheiten aus der Prüfung auf Sterilität..... | 49 |
| Anhang A (informativ) Beispiel für ein Ablaufdiagramm.....  |  | 50 |
| Anhang B (informativ) Typische Elemente der Definition eines aseptischen Verfahrens.....  |  | 51 |
| Anhang C (informativ) Beispiele für spezielle Risiken .....   |  | 52 |
| Anhang D (informativ) Vergleich der Klassifizierung von Reinräumen .....  |  | 54 |
| Anhang E (informativ) Spezifikation des im Verfahren verwendeten Wassers .....  |  | 55 |
| E.1   | Rohwasser .....  | 55 |
| E.2   | Behandeltes Rohwasser .....  | 55 |
| E.3   | Gereinigtes Wasser .....   | 55 |
| E.4   | Wasser für Injektionszwecke .....  | 56 |
| Anhang F (informativ) Aseptischer Arbeitsbereich.....   |  | 57 |
| Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den<br>grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 90/385/EWG über aktive<br>implantierbare medizinische Geräte ..... |  | 58 |
| Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den<br>grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte.....                                |  | 60 |
| Anhang ZC (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den<br>grundlegenden Anforderungen der EU-Richtlinie 98/79/EG über <i>In-Vitro</i> -Diagnostika.....                    |  | 62 |
| Literaturhinweise .....   |  | 64 |