

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