

<b>Votum V0300302</b>	<b>Richtlinien und Normen zur Überwachung der GMP-gerechten Herstellung steriler Arzneimittel</b>	Seite 1 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Schlüsselwörter</b>	Richtlinien, Normen	
<b>Querverweise, Bezug</b>	AiM 071206	
<b>erstellt</b>	EFG 03	17.02.2020
<b>fachlich geprüft</b>	Dr. Heiko Schwarz (EFG 03)	12.05.2020
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	19.05.2020
<b>Beschlussfassung durch:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> erstellende EFG <input type="checkbox"/> Länderreferentengremien	
<b>beschlossen</b>	EFG 03	10.06.2020
	Humanarzneimittelbereich  Dr. Frank Sielaff, Vorsitzender AG AATB	- entfällt -
	Tierarzneimittelbereich  Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich  Dr. Gabriela Wallner, Vorsitzende AG TT	- entfällt -
	<b>gültig ab</b>	19.06.2020

<b>Votum V0300302</b>	<b>Richtlinien und Normen zur Überwachung der GMP-gerechten Herstellung steriler Arzneimittel</b>	Seite 2 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 1 Erläuterung

Die EFG 03 hat eine Übersicht über die wichtigsten Richtlinien und technischen Normen zusammengestellt, die im Rahmen von Inspektionen von Herstellern von Parenteralia von Bedeutung sind. Sie geben in diesem Bereich den in der Inspektion zu prüfenden Stand von Wissenschaft und Technik wieder. Insbesondere bei der Abnahme neuer Räume, bei Meinungsverschiedenheiten zwischen Behörde und zu überwachender Einrichtung, aber auch zur Vor- und Nachbereitung von regulären GMP-Inspektionen sollten die unten genannten Richtlinien und Normen bei Bedarf herangezogen werden oder kurzfristig beschafft werden können.

Die Liste erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

## 2 Richtlinien und Normen

- EU GMP-Leitfaden, insbesondere Annex 1 „Ergänzende Leitlinien für die Herstellung steriler Arzneimittel“
- Annex 1, Proposals for amendments, EMEA/INS/GMP/318222/2005/Correction vom 21.09.2005
- AiM 071206 „Überwachung von Sterilherstellern“
- Annex 15 „Qualifizierung und Validierung“ sowie die entsprechenden AiMs des länderübergreifenden QS-Systems
- Annex 17 „Echtzeit-Freigabeprüfung und parametrische Freigabe“
- Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs)
- EMA Guideline EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015 “Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container”

Darüber hinaus finden folgende PIC/S-Leitlinien Anwendung:

- PIC/S PI 007-6 Validation of Aseptic Processes
- PIC/S PI 009-3 Inspection of Utilities
- PIC/S PI 012-3 Recommendation on Sterility Testing
- PIC/S PI 014-3 Isolators used for Aseptic Processing and Sterility Testing
- PIC/S PI 032-2 Technical Interpretation of revised Annex 1 to PIC/S GMP Guide
- PIC/S PE 010-4 Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments

Auf die DIN EN ISO 14644-Reihe nimmt der Annex 1 Bezug, und verlangt die Reinraumqualifizierung nach dieser Normenreihe:

- DIN EN ISO 14644 Reihe<sup>1</sup> „Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche“

<sup>1</sup> <https://www.beuth.de/de/erweiterte-suche/272754!search?alx.searchType=complex&searchArealD=1&query=din+en+iso14644&facets%5B276612%5D=&hitsPerPage=30>

<b>Votum</b> <b>V0300302</b>	<b>Richtlinien und Normen zur Überwachung der GMP-gerechten Herstellung steriler Arzneimittel</b>	Seite 3 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- DIN EN ISO 14644-1:2016-06  
Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration
- DIN EN ISO 14644-2:2016-05  
Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 2: Überwachung zum Nachweis der Reinraumleistung bezüglich Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration
- DIN EN ISO 14644-3:2006-03<sup>2</sup>  
Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 3: Prüfverfahren
- DIN EN ISO 14644-4:2003-06  
Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme
- DIN EN ISO 14644-5:2005-03  
Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 5: Betrieb
- DIN EN ISO 14644-7:2005-01  
Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 7: SD-Module (Reinlufthauben, Handschuhboxen, Isolatoren und Minienvironments)
- DIN EN ISO 14644-8:2013-06  
Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 8: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Chemikalienkonzentration (ACC)
- DIN EN ISO 14644-9:2012-12  
Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 9: Klassifizierung der partikulären Oberflächenreinheit
- DIN EN ISO 14644-10:2013-06  
Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 10: Klassifizierung der chemischen Oberflächenreinheit

Weitere Normen, die den Stand von Wissenschaft und Technik widerspiegeln:

- DIN EN ISO 13408 Reihe<sup>3</sup> "Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge"
  - DIN EN ISO 13408-1:2015-12  
Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 1: Allgemeine Anforderungen
  - DIN EN ISO 13408-2:2018-06  
Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 2: Sterilfiltration
  - DIN EN ISO 13408-3:2011-09  
Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 3: Gefrier-trocknung
  - DIN EN ISO 13408-4:2011-09

<sup>2</sup> Version 2017-02 als Entwurf erhältlich

<sup>3</sup> <https://www.beuth.de/de/erweiterte-suche/272754!search?alx.searchType=complex&searchAreaId=1&query=din+en+iso+13408&facets%5B276612%5D=&hitsPerPage=30>

<b>Votum V0300302</b>	<b>Richtlinien und Normen zur Überwachung der GMP-gerechten Herstellung steriler Arzneimittel</b>	<b>Seite 4 von 8</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 4: Reinigung vor Ort

- DIN EN ISO 13408-5:2011-09

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 5: Sterilisation vor Ort

- DIN EN ISO 13408-6:2013-07<sup>4</sup>

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 6: Isolatorsysteme

- DIN EN ISO 13408-7:2015-11

Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 7: Alternative Verfahren für Medizinprodukte und Kombinationsprodukte

- DIN EN ISO 14698 Reihe<sup>5</sup> „Biokontaminationskontrolle“

- DIN EN ISO 14698-1:2004-04

Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Biokontaminationskontrolle - Teil 1: Allgemeine Grundlagen

- DIN EN ISO 14698-2:2004-02

Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Biokontaminationskontrolle - Teil 2: Auswertung und Interpretation von Biokontaminationsdaten

- DIN EN ISO 14698-2 Berichtigung 1:2010-07

Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Biokontaminationskontrolle - Teil 2: Auswertung und Interpretation von Biokontaminationsdaten

- DIN EN 13697:2019-10<sup>6</sup>

Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Oberflächen-Versuch nicht poröser Oberflächen zur Bestimmung der bakteriziden und/oder fungiziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen - Prüfverfahren und Anforderungen ohne mechanische Behandlung

- DIN 1946-4:2018-09<sup>7</sup>

Raumluftechnik - Teil 4: Raumluftechnische Anlagen in Gebäuden und Räumen des Gesundheitswesens

- DIN 1946-4 Beiblatt 1:2018-06<sup>7</sup>

Raumluftechnik - Teil 4: Raumluftechnische Anlagen in Gebäuden und Räumen des Gesundheitswesens - Beiblatt 1: Checkliste für Planung, Ausführung und Betrieb der Gerätekomponenten

- DIN EN 1822-1:2019-10<sup>8</sup>

<sup>4</sup> Version 2019-10 als Entwurf erhältlich

<sup>5</sup> <https://www.beuth.de/de/erweiterte-suche/272754!search?alx.searchType=complex&searchAreald=1&query=DIN+EN+ISO+14698&facets%5B276612%5D=&hitsPerPage=30>

<sup>6</sup> <https://www.beuth.de/de/norm/din-en-13697/305972967>

<sup>7</sup> <https://www.beuth.de/de/erweiterte-suche/272754!search?alx.searchType=complex&searchAreald=1&query=%E2%80%A2%09DIN+1946-4&facets%5B276612%5D=&hitsPerPage=10>

<sup>8</sup> <https://www.beuth.de/de/norm/din-en-1822-1/297837528>

<b>Votum</b> <b>V0300302</b>	<b>Richtlinien und Normen zur Überwachung der GMP-gerechten Herstellung steriler Arzneimittel</b>	Seite 5 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Schwebstofffilter (EPA, HEPA und ULPA) - Teil 1: Klassifikation, Leistungsprüfung, Kennzeichnung; Deutsche Fassung EN 1822-1:2019

- DIN EN 12599:2013-01<sup>9</sup>  
Lüftung von Gebäuden - Prüf- und Messverfahren für die Übergabe raumluftechnischer Anlagen
- DIN EN ISO 29463 Reihe<sup>10</sup> „Schwebstofffilter und Filtermedien zur Abscheidung von Partikeln aus der Luft“
  - DIN EN ISO 29463-2:2019-05  
Schwebstofffilter und Filtermedien zur Abscheidung von Partikeln aus der Luft - Teil 2: Aerosolerzeugung, Messgeräte und Partikelzählstatistik
  - DIN EN ISO 29463-3:2019-05  
Schwebstofffilter und Filtermedien zur Abscheidung von Partikeln aus der Luft - Teil 3: Prüfung des planen Filtermediums
  - DIN EN ISO 29463-4:2019-05  
Schwebstofffilter und Filtermedien zur Abscheidung von Partikeln aus der Luft - Teil 4: Prüfverfahren zur Ermittlung der Leckage des Filterelementes - Scan-Verfahren
  - DIN EN ISO 29463-5:2019-05  
Schwebstofffilter und Filtermedien zur Abscheidung von Partikeln aus der Luft - Teil 5: Prüfverfahren für Filterelemente
- DIN EN ISO 16890 Reihe<sup>11</sup> „Luftfilter für die allgemeine Raumluftechnik“
  - DIN EN ISO 16890-1:2017-08  
Luftfilter für die allgemeine Raumluftechnik - Teil 1: Technische Bestimmungen, Anforderungen und Effizienzklassifizierungssystem, basierend auf dem Feinstaubabscheidegrad (ePM)
  - DIN EN ISO 16890-2:2017-08  
Luftfilter für die allgemeine Raumluftechnik - Teil 2: Ermittlung des Fraktionsabscheidegrades und des Durchflusswiderstandes

Vom VDI sind ebenfalls Normen veröffentlicht worden, die von den Sterilherstellern anstelle der ISO/DIN-Normen oder diese ergänzend verwendet werden. Die Normenreihen entsprechen einander, insbesondere bei den Methoden und Grenzwerten. Sie sind aber nicht zwingend identisch:

- VDI 2083 Reihe<sup>12</sup> „Reinraumtechnik“ → entspricht im Wesentlichen ISO 14644
  - VDI 2083 Blatt 1:2013-01<sup>13</sup>

<sup>9</sup> <https://www.beuth.de/de/norm/din-en-12599/152363673>

<sup>10</sup> <https://www.beuth.de/de/erweiterte-suche/272754!search?alx.searchType=complex&searchArealD=1&query=DIN+EN+ISO+29463&facets%5B276612%5D=&hitsPerPage=10>

<sup>11</sup> <https://www.beuth.de/de/erweiterte-suche/272754!search?alx.searchType=complex&searchArealD=1&query=DIN+EN+ISO+16890&facets%5B276612%5D=&hitsPerPage=10>

<sup>12</sup> [https://www.vdi.de/richtlinien/seite?tx\\_vdiguidelines\\_guidelinelist%5Bfilter%5D%5Borganizations%5D=&tx\\_vdiguidelines\\_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BpublicationMonth%5D=&tx\\_vdiguidelines\\_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BpublicationYear%5D=&tx\\_vdiguidelines\\_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BsearchTerm%5D=VDI%202083&tx\\_vdiguidelines\\_guidelinelist%5Bfilter%5D%5Bstatus%5D=&cHash=12e9a97d945e1e11bb655032123f9413#richtlinien](https://www.vdi.de/richtlinien/seite?tx_vdiguidelines_guidelinelist%5Bfilter%5D%5Borganizations%5D=&tx_vdiguidelines_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BpublicationMonth%5D=&tx_vdiguidelines_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BpublicationYear%5D=&tx_vdiguidelines_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BsearchTerm%5D=VDI%202083&tx_vdiguidelines_guidelinelist%5Bfilter%5D%5Bstatus%5D=&cHash=12e9a97d945e1e11bb655032123f9413#richtlinien)

<b>Votum V0300302</b>	<b>Richtlinien und Normen zur Überwachung der GMP-gerechten Herstellung steriler Arzneimittel</b>	Seite 6 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Reinraumtechnik - Partikelreinheitsklassen der Luft

- VDI 2083 Blatt 2:2015-04  
Reinraumtechnik - Festlegungen zur Prüfung und Überwachung der fortlaufenden Übereinstimmung mit den Anforderungen
- VDI 2083 Blatt 3:2005-07<sup>14</sup>  
Reinraumtechnik - Messtechnik in der Reinraumluf
- VDI 2083 Blatt 3.1 2012-06  
Reinraumtechnik- Messtechnik in der Reinraumluf - Monitoring
- VDI 2083 Blatt 4.1:2006-10<sup>15</sup>  
Reinraumtechnik - Planung, Bau und Erst-Inbetriebnahme von Reinräumen Reinraumtechnik
- VDI 2083 Blatt 4.2:2011-04  
Reinraumtechnik - Energieeffizienz
- VDI 2083 Blatt 5.1:2007-09  
Reinraumtechnik - Betrieb von Reinräumen
- VDI 2083 Blatt 7:2015-10  
Reinraumtechnik - Reinstmedien - Qualität, Bereitstellung, Verteilung
- VDI 2083 Blatt 8.1:2014-10  
Reinraumtechnik - Luftreinheit anhand chemischer Konzentration (ACC)
- VDI 2083 Blatt 9.1:2006-12<sup>16</sup>  
Reinraumtechnik - Reinheitstauglichkeit und Oberflächenreinheit
- VDI 2083 Blatt 9.2:2017-01  
Reinraumtechnik - Verbrauchsmaterialien im Reinraum
- VDI 2083 Blatt 12:2000-01  
Reinraumtechnik - Sicherheits- und Umweltschutzaspekte
- VDI 2083 Blatt 13.1:2009-01  
Reinraumtechnik - Qualität, Erzeugung und Verteilung von Reinstwasser - Grundlagen
- VDI 2083 Blatt 13.2:2009-01  
Reinraumtechnik - Qualität, Erzeugung und Verteilung von Reinstwasser - Mikroelektronik und andere technische Anwendungen
- VDI 2083 Blatt 13.3:2010-10<sup>14</sup>  
Reinraumtechnik - Qualität, Erzeugung und Verteilung von Reinstwasser - Pharmazie und andere Life-Science-Anwendungen
- VDI 2083 Blatt 15:2007-04  
Reinraumtechnik - Personal am Reinen Arbeitsplatz

<sup>13</sup> Version 2020-01 als Entwurf erhältlich

<sup>14</sup> Version 2020-02 als Entwurf erhältlich

<sup>15</sup> Nachfolgeversion 2022-04 geplant

<sup>16</sup> Nachfolgeversion 2021-10 geplant

<b>Votum V0300302</b>	<b>Richtlinien und Normen zur Überwachung der GMP-gerechten Herstellung steriler Arzneimittel</b>	Seite 7 von 8
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- VDI 2083 Blatt 16.1:2010-08  
Reinraumtechnik - Barriersysteme (Isolatoren, Mini-Environments, Reinraummodule) - Wirksamkeit und Zertifizierung
- VDI 2083 Blatt 17:2013-06  
Reinraumtechnik - Reinheitstauglichkeit von Werkstoffen
- VDI 2083 Blatt 18:2012-01  
Reinraumtechnik – Biokontaminationskontrolle
- VDI 2083 Blatt 19: 2019:2018-08  
Reinraumtechnik - Dichtheit von Containments - Klassifizierung, Planung und Prüfung
- VDI 2083 Blatt 20: 2019:2018-06  
Reinraumtechnik - Bestimmung der Desorptionskinetik von Werkstoffen nach Begasung
- VDI 3491 Reihe<sup>17</sup> „Messen von Partikeln“
  - VDI 3491 Blatt 1:2016-07  
Messen von Partikeln - Herstellungsverfahren für Prüfaerosole - Grundlagen und Übersicht
  - VDI 3491 Blatt 2:2017-01  
Messen von Partikeln - Herstellungsverfahren für Prüfaerosole - Dispergierung von Flüssigkeiten
  - VDI 3491 Blatt 3:2018-03  
Messen von Partikeln - Herstellungsverfahren für Prüfaerosole - Dispergierung von Haufwerken und Feststoffen
  - VDI 3491 Blatt 4:2018-03  
Messen von Partikeln - Herstellungsverfahren für Prüfaerosole - Kondensationsverfahren
  - VDI 3491 Blatt 6:1980-12<sup>18</sup>  
Messen von Partikeln; Herstellungsverfahren für Prüfaerosole; Platinoxid-Aerosolgenerator
- VDI 6022 Blatt 1:2018-01<sup>19</sup>  
Raumlufttechnik, Raumluftqualität - Hygieneanforderungen an raumlufttechnische Anlagen und Geräte (VDI-Lüftungsregeln)<sup>4</sup>

Folgende Normen zu den Dampf-Sterilisatoren enthalten auch die Spezifikationen der für Sterilisationsprozesse erforderlichen Dampfversorgung (z. B. pharmazeutischer Reindampf):

<sup>17</sup> [https://www.vdi.de/richtlinien/seite?tx\\_vdiguidelines\\_guidelinelist%5Bfilter%5D%5Borganizations%5D=&tx\\_vdiguidelines\\_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BpublicationMonth%5D=&tx\\_vdiguidelines\\_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BpublicationYear%5D=&tx\\_vdiguidelines\\_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BsearchTerm%5D=VDI%203491&tx\\_vdiguidelines\\_guidelinelist%5Bfilter%5D%5Bstatus%5D=&cHash=2144aee7e83faee5dcd08e4da9f96f13#richtlinien](https://www.vdi.de/richtlinien/seite?tx_vdiguidelines_guidelinelist%5Bfilter%5D%5Borganizations%5D=&tx_vdiguidelines_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BpublicationMonth%5D=&tx_vdiguidelines_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BpublicationYear%5D=&tx_vdiguidelines_guidelinelist%5Bfilter%5D%5BsearchTerm%5D=VDI%203491&tx_vdiguidelines_guidelinelist%5Bfilter%5D%5Bstatus%5D=&cHash=2144aee7e83faee5dcd08e4da9f96f13#richtlinien)

<sup>18</sup> Nachfolgeversion 2021-06 geplant

<sup>19</sup> <https://www.vdi.de/richtlinien/details/vdi-6022-blatt-1-raumlufttechnik-raumluftqualitaet-hygieneanforderungen-an-raumlufttechnische-anlagen-und-geraete-vdi-lueftungsregeln>

<b>Votum V0300302</b>	<b>Richtlinien und Normen zur Überwachung der GMP-gerechten Herstellung steriler Arzneimittel</b>	<b>Seite 8 von 8</b>
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- DIN 58950 Reihe<sup>20</sup> „Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter“
  - DIN 58950-1:2011-01  
Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter - Teil 1: Begriffe
  - DIN 58950-2:2011-01  
Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter - Teil 2: Geräteanforderungen
  - DIN 58950-3:2011-01  
Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter - Teil 3: Prüfungen
  - DIN 58950-6:2019-03  
Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter - Teil 6: Betrieb
  - DIN 58950-7:2011-01  
Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter - Teil 7: Anforderungen an die Betriebsmittel und bauliche Anforderungen
- DIN EN 285:2016-05<sup>21</sup>  
Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren - Groß-Sterilisatoren

### 3 Änderungsgrund

turnusgemäße Überarbeitung

<sup>20</sup> <https://www.beuth.de/de/erweiterte-suche/272754!search?alx.searchType=complex&searchAreald=1&query=%E2%80%A2%09DIN+58950&facets%5B276612%5D=&hitsPerPage=30>

<sup>21</sup> <https://www.beuth.de/de/erweiterte-suche/272754!search?alx.searchType=complex&searchAreald=1&query=%E2%80%A2%09DIN+EN+285&facets%5B276612%5D=&hitsPerPage=30>  
Entwurf 2018-10 erhältlich