

Mikrobiologie

RDS 006

Leitfaden zur Anwendung der EN 556-2 : 2015

1 Einleitung

Die Norm EN 556-2 definiert Anforderungen an mittels aseptischer Verfahren hergestellter Medizinprodukte, um diese mit dem Symbol **STERILE | A** kennzeichnen zu können. Die Norm wurde ursprünglich in der Fassung DIN EN 556-2 : 2004 veröffentlicht und liegt nunmehr in der Fassung EN 556-2 : 2015 [1] vor. Im Rahmen der Überarbeitung erfolgte insbesondere eine Anpassung an die zwischenzeitlich geänderten Bezugsnormen zur Validierung und Routinekontrolle von Sterilisationsprozessen, welche im Bereich der Sterilisation von Rohstoffen und Zwischenerzeugnissen sowie Primärpackmitteln zur Anwendung kommen. Letztere haben entgegen den zuvor geltenden Verfahrensnormen der Reihe EN 550/552/554 keinen Bezug mehr zu der EN 556-1 [2], welche ein definiertes Sterilisationssicherheitsniveau von 10^{-6} für das Füllgut und die Primärpackmittel spezifiziert.

Die Neufassung der EN 556-2 enthält somit keine spezifischen normativen Anforderungen an das Kontaminationsrisiko von Füllgut und Primärpackmitteln, sondern ausschließlich Anforderungen, wie – ausgehend von diesem nicht spezifizierten Zustand – eine weitere Kontaminationen im Rahmen der aseptischen Verfahren zu vermeiden ist.

Gleichzeitig hat sich der Einsatzbereich aseptischer Fertigungstechniken von der üblicherweise automatisierten aseptischen Abfüllung steril filtrierter Flüssigkeiten in hoher Chargengröße (z. B. Blow-Fill-Seal-Technik) in Bereiche entwickelt, in denen geringe Chargengrößen und Rohwaren unterschiedlichster Zusammensetzung, Anforderungen zum Umgang sowie mikrobieller Kontamination (z. B. zellbasierte Medizinprodukte) existieren.

Dieser Leitfaden soll Hinweise auf im Rahmen der Konformitätsbewertungstätigkeiten zu berücksichtigenden Kriterien bei der Beurteilung der Übereinstimmung mit den anwendbaren Grundlegenden Anforderungen (vgl. Anhang ZB der EN 556-2) bieten.

2 Rechtliche Anforderungen

Im Rahmen dieses Dokumentes wird nur auf die Richtlinie 93/42/EWG [3] Bezug genommen.

Diesbezüglich stehen mit der Anwendung der EN 556-2 : 2015 die Grundlegenden Anforderungen zur Reduzierung des Infektionsrisikos (Richtlinie 93/42/EWG Anhang I, 8.1) und der Validierung des aseptischen Herstellprozesses (Richtlinie 93/42/EWG Anhang I, 8.3) in Zusammenhang.

3 Risikoanalyse/Akzeptanzniveau

Aus den obigen Anforderungen leitet sich die Notwendigkeit der Minimierung von Infektionsrisiken ab, wonach eine aseptische Herstellung zum Zwecke der Minimierung von Infektionsrisiken nur zulässig ist, wenn die Möglichkeit einer terminalen Sterilisation (mit einem SAL von 10^{-6}) begründet ausgeschlossen wurde (vgl. auch Einleitung EN 556-2).

Die jeweils gewählten Lösungsansätze zur Minimierung von Infektionsrisiken und die dabei festgelegten Prüf- und Akzeptanzkriterien müssen im Rahmen der Risikoanalyse ermittelt und festgelegt werden.

Im Falle der Anwendung aseptischer Herstellverfahren soll dabei im Sinne einer Risikominimierung folgender Ansatz gewählt werden:

- "zählbare"¹ und terminal sterilisierbare Ausgangsstoffe sind unter Berücksichtigung der relevanten Normen zur Validierung und Routinekontrolle (z. B. EN ISO 11135 [4], EN ISO 11137 [5], EN ISO 17665 [6]) mit dem Prozessziel eines SAL von 10^{-6} zu sterilisieren und gemäß EN ISO 13408-1 [7] und EN ISO 13408-7 [8] weiter zu behandeln
- "nicht zählbare"² und terminal bzw. durch Sterilfiltration sterilisierbare Ausgangsstoffe sind nach den Verfahren des Europäischen Arzneibuches³ (EP) [9] zu sterilisieren oder gemäß EN ISO 13408-2 [10] einer Sterilfiltration zu unterziehen
- für zellbasierte Ausgangsstoffe siehe ISO 18362 "Cell Based Health Care Products" [11]

4 Prozedurale Aspekte

4.1 Statistische Anforderungen und Durchführung der Verfahrenssimulation

Bezüglich der Verfahrenssimulation gelten die Anforderungen gemäß EN ISO 13408-1 bzw. EN ISO 13408-7. Prüfungen auf Sterilität sind nach dem Verfahren nach EP (oder anderen Pharmakopöen) unter Berücksichtigung des Probenumfangs abgeleitet von der Chargengröße durchzuführen.

4.2 Mikrobiologische Nachweismethoden

Mikrobiologische Nachweismethoden sind unter Berücksichtigung der ISO 18362, EN ISO 11737 [12] sowie ISO 18362 auszuwählen und anzuwenden. Prüfungen auf Sterilität richten sich nach den Anforderungen des EP¹ einschließlich der produkt-spezifischen Validierung. Wenn Kontaminationen, die sich erwartungsgemäß nicht ausschließlich aus ubiquitären Umgebungskeimen zusammensetzen (z. B. bei Verwendung tierischer Materialien), relevant sein können, sind spezifische Methodvalidierungen⁴ notwendig.

Wenn mikrobielle Kontaminationen, die nicht oder nur schlecht auf/in Standardnährmedien wie TSA (Tryptic-Soja-Agar) oder TSB (Tryptic-Soja-Bouillon) kultiviert werden können, zu erwarten

¹ zählbar: Anzahl, Stück

² nicht zählbar: Volumen, Masse

³ auch andere Pharmakopöen, vergleichbarer Verfahren

⁴ Unter Methodvalidierung versteht man ein dokumentiertes Verfahren, dass die Eignung der gewählten Methoden zur quantitativen Bestimmung der betreffenden Mikroorganismen nachweist.

sind (z. B. lebende aber nicht kultivierbare Organismen (VBNC = viable non-culturable bacteria) Organismen, oder sogenannte small colony variants (SCV's)), sind spezifische Methodvalidierungen/-entwicklungen notwendig. Dabei ist neben der Kultivierbarkeit der Mikroorganismen auch die Matrix, in der die Mikroorganismen eingebettet sind, zu berücksichtigen.

Bezug Richtlinie 93/42/EWG

- Quellen
- [1] DIN EN 556-2 : 2015-11: Sterilisation von Medizinprodukten Anforderungen an Medizinprodukte, die als "STERIL" gekennzeichnet werden – Teil 2: Anforderungen an aseptisch hergestellte Medizinprodukte; Deutsche Fassung EN 556-2 : 2015
 - [2] DIN EN 556-1 : 2002-03: Sterilisation von Medizinprodukten Anforderungen an Medizinprodukte, die als „STERIL“ gekennzeichnet werden – Teil 1: Anforderungen an Medizinprodukte, die in der Endpackung sterilisiert werden; Deutsche Fassung EN 556-1 : 2001
 - [3] Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte, ABl. Nr. L 169 vom 12. Juli 1993, S. 1; zuletzt geändert durch Richtlinie 2007/47/EG vom 5. September 2007, ABl. Nr. L 247 vom 21. September 2007, S. 21
 - [4] DIN EN ISO 11135 : 2014-10: Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge – Ethylenoxid - Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte (ISO 11135 : 2014); Deutsche Fassung EN ISO11135 : 2014
 - [5] DIN EN ISO 11137-1 : 2015-11: Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge Strahlen – Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte (ISO 11137-1 : 2006, einschließlich Amd 1 : 2013); Deutsche Fassung EN ISO 11137-1 : 2015
DIN EN ISO 11137-2 : 2015-11: Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge Strahlen – Teil 2: Festlegung der Sterilisationsdosis (ISO 11137-2 : 2013); Deutsche Fassung EN ISO 11137-2 : 2015
DIN EN ISO 11137-3 : 2006-07: Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge Strahlen - Teil 3: Anleitung zu dosimetrischen Aspekten (ISO 11137-3 : 2006); Deutsche Fassung EN ISO 11137-3 : 2006
 - [6] DIN EN ISO 17665 : 2006-11: Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge Feuchte Hitze – Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte (ISO 17665-1 : 2006); Deutsche Fassung EN ISO 17665-1 : 2006
 - [7] DIN EN ISO 13408-1 : 2015-12: 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

- [8] EN ISO 13408-7 : 2015-11: Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge – Teil 7: Alternative Verfahren für Medizinprodukte und Kombinationsprodukte (ISO 13408-7 : 2012); Deutsche Fassung EN ISO 13408-7 : 2015
- [9] Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.) Ausgabe 9 (2017)
- [10] EN ISO 13408-2 : 2011-09: Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge – Teil 2: Filtration (ISO 13408-7 : 2003); Deutsche Fassung EN ISO 13408-2 : 2011
- [11] ISO 18362 : 2016-02: Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge auf der Basis von Zellen
- [12] DIN EN ISO 11737-1 : 2009-09: Sterilisation von Medizinprodukten – Mikrobiologische Verfahren – Teil 1: Bestimmung der Population von Mikroorganismen auf Produkten (ISO 11737-1 : 2006); Deutsche Fassung EN ISO 11737-1 : 2006 + AC : 2009

Schlüsselwörter keimarme Produkte, aseptische Fertigung

Stand November 2017