

DIN CEN ISO/TS 11137-4

ICS 11.080.01

**Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge –
Strahlen –****Teil 4: Leitfaden zur Verfahrenssteuerung (ISO/TS 11137-4:2020);
Deutsche Fassung CEN ISO/TS 11137-4:2023**

Sterilization of health care products –

Radiation –

Part 4: Guidance on process control (ISO/TS 11137-4:2020);

German version CEN ISO/TS 11137-4:2023

Stérilisation des produits de santé –

Irradiation –

Partie 4: Recommandations sur le contrôle de processus (ISO/TS 11137-4:2020);

Version allemande CEN ISO/TS 11137-4:2023

Gesamtumfang 75 Seiten

DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech)

Nationales Vorwort

Der Text von ISO/TS 11137-4:2020 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als CEN ISO/TS 11137-4:2023 durch das Technische Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ übernommen, dessen Sekretariat von BSI (Vereinigtes Königreich) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 176-03-09 AA „Sterilisation und Aufbereitung von Medizinprodukten“ im DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech).

Technische Spezifikationen sind nicht Bestandteil des Deutschen Normenwerks.

Eine Technische Spezifikation ist das Ergebnis einer Normungsarbeit, das wegen bestimmter Vorbehalte zum Inhalt oder wegen des gegenüber einer Norm abweichenden Aufstellungsverfahrens von DIN noch nicht als Norm herausgegeben wird.

Erfahrungen mit dieser Technischen Spezifikation sind erbeten:

- vorzugsweise als Datei per E-Mail an NAGesuTech@din.de in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss NAGesuTech, 10772 Berlin.

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 11137-1:2006	siehe	DIN EN ISO 11137-1:2006-07 (aktuelle Fassung: DIN EN ISO 11137-1:2020-04)
ISO 11137-3:2017	siehe	DIN EN ISO 11137-3:2017-11
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 11137-1:2020-04, *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 + Amd.2:2018); Deutsche Fassung EN ISO 11137-1:2015 + A2:2019*

DIN EN ISO 11137-3:2017-11, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen — Teil 3: Anleitung zu dosimetrischen Aspekten der Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung (ISO 11137-3:2017); Deutsche Fassung EN ISO 11137-3:2017*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

– Leerseite –

Deutsche Fassung

Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge —
Strahlen —
Teil 4: Leitfaden zur Verfahrenssteuerung
(ISO/TS 11137-4:2020)

Sterilization of health care products —
Radiation —
Part 4: Guidance on process control
(ISO/TS 11137-4:2020)

Stérilisation des produits de santé —
Irradiation —
Partie 4: Recommandations sur le contrôle de processus
(ISO/TS 11137-4:2020)

Diese Technische Spezifikation (CEN/TS) wurde vom CEN am 28. Mai 2023 als eine künftige Norm zur vorläufigen Anwendung angenommen.

Die Gültigkeitsdauer dieser CEN/TS ist zunächst auf drei Jahre begrenzt. Nach zwei Jahren werden die Mitglieder des CEN gebeten, ihre Stellungnahmen abzugeben, insbesondere über die Frage, ob die CEN/TS in eine Europäische Norm umgewandelt werden kann.

Die CEN Mitglieder sind verpflichtet, das Vorhandensein dieser CEN/TS in der gleichen Weise wie bei einer EN anzukündigen und die CEN/TS verfügbar zu machen. Es ist zulässig, entgegenstehende nationale Normen bis zur Entscheidung über eine mögliche Umwandlung der CEN/TS in eine EN (parallel zur CEN/TS) beizubehalten.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	6
Vorwort	7
Einleitung	8
1 Anwendungsbereich	9
2 Normative Verweisungen	9
3 Begriffe und Symbole	9
3.1 Allgemeines	9
3.2 Symbole	11
4 Angewendete Grundsätze bei der Validierung und Steuerung eines Bestrahlungsverfahrens	12
4.1 Allgemeines	12
4.2 Einsatz der Dosismessung an der Überwachungsposition	13
4.2.1 Allgemeines	13
4.2.2 D_{mon} als eine indirekte Messung der an das Produkt abgegebenen Dosis	13
4.2.3 D_{mon} als ein Überwachungsmonitor	13
4.2.4 D_{min} oder D_{max} als eine direkte Messung der an das Produkt abgegebenen Dosis	14
4.3 Überwachung kritischer Prozessparameter	14
5 Ermittlung der Verfahrenszieldosen	15
5.1 Eingaben und Schritte bei der Ermittlung einer Verfahrenszieldosis	15
5.1.1 Allgemeines	15
5.1.2 Eingaben bei der Validierung des Verfahrens (Abnahme-, Funktions- und Leistungsbeurteilung)	16
5.1.3 Zusätzliche Eingaben	16
5.1.4 Bestimmung von $\sigma_{process}$	17
5.1.5 Dosisspezifikationen für Produkte	17
5.1.6 Auswahl des Erweiterungsfaktors k	17
5.1.7 Festlegung der Verfahrenszieldosen	17
5.1.8 Analyse des Verfahrensergebnisses	17
5.1.9 Überprüfung	17
5.2 Ergebnisse der Leistungsbeurteilung	17
5.2.1 Allgemeines	17
5.2.2 Versuchsaufbau für die PQ	18
5.2.3 Bearbeitungsklassen	19
5.3 Komponenten von $\sigma_{process}$	19
5.3.1 Allgemeines	19
5.3.2 Komponenten bezogen auf die Messunsicherheit	20
5.3.3 Komponenten bezogen auf die Verfahrensschwankung	21
5.3.4 Kombination von Komponenten der Unsicherheit	22
5.3.5 Reduktion von $\sigma_{process}$	22
5.4 Ermittlung der Verfahrenszieldosen	27
5.4.1 Erweiterungsfaktoren	27
5.4.2 Prozessfaktoren	28
5.4.3 Auswahl von Ziel-Bestrahlungsparametern	29
5.4.4 Beurteilung des Leistungsvermögens des Verfahrens	29
6 Routineüberwachung und Lenkung	30
6.1 Allgemeines	30
6.2 Handhabung des Produkts	30
6.2.1 Annahme des Produkts	30
6.2.2 Beladung	30
6.2.3 Entladung	31
6.2.4 Lagerung	31

6.2.5	Versand	31
6.3	Bestrahlung des Produkts	32
6.3.1	Allgemeines	32
6.3.2	Bestrahlungsparameter	32
6.3.3	Position der Dosimeter	32
6.3.4	Teilweise gefüllte Behälter	33
6.3.5	Verfahrensunterbrechungen	33
6.3.6	Übergänge zwischen Dichten	34
6.4	Spezielle Bestrahlungsbedingungen	34
6.4.1	Bestrahlung abseits des Fördersystems	34
6.4.2	Bestrahlung von Produkten unter modifizierten Umgebungsbedingungen	34
6.5	Interpretation des Verfahrensergebnisses	36
6.5.1	Allgemeines	36
6.5.2	Anwendung eines Akzeptanzbereichs auf der Grundlage von $D_{\text{mon}}^{\text{ster}}$ und $D_{\text{mon}}^{\text{max,acc}}$	36
6.5.3	Anwendung eines Akzeptanzbereichs mit Warngrenzen und Eingriffsgrenzen	37
6.5.4	Anwendung eines Akzeptanzbereichs auf der Grundlage von Verfahrensüberwachung	38
6.5.5	Untersuchung einer Dosismessung, die außerhalb des erwarteten Wertebereichs liegt	39
6.6	Erfassung und Analyse von Daten	39
6.6.1	Allgemeines	39
6.6.2	Trendanalyse der Dosimeterdaten	40
6.6.3	Trendanalyse parametrischer Daten	41
6.6.4	Statistische Prozesssteuerung	41
7	Produktfreigabe nach dem Bestrahlungsverfahren	43
8	Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Verfahrens	43
8.1	Allgemeines	43
8.2	Beurteilung von Änderungen am Produkt	43
8.3	Beurteilung von Änderungen an der Ausrüstung	44
Anhang A (informativ) Beispiele für die Festlegung von Zieldosisbereichen des Verfahrens und die Interpretation des Verfahrensergebnisses		45
A.1	Allgemeines	45
A.2	Beispiel 1	46
A.2.1	Beschreibung des Beispiels	46
A.2.2	Verfahrensspezifikation	46
A.2.3	PQ-Dosismessungen	46
A.2.4	Komponenten von σ_{process}	47
A.2.5	Prozessfaktoren	48
A.2.6	Berechnung des Bereichs der Verfahrenszieldosis	48
A.2.7	Beispiel für die Anwendung eines Akzeptanzbereichs	50
A.2.8	Zusätzliche Überlegungen	51
A.3	Beispiel 2	51
A.3.1	Beschreibung des Beispiels	51
A.3.2	Verfahrensspezifikation	52
A.3.3	PQ-Dosismessungen	52
A.3.4	Komponenten von σ_{process}	52
A.3.5	Prozessfaktoren	53
A.3.6	Berechnung des Bereichs der Verfahrenszieldosis	53
A.3.7	Beispiel für die Anwendung eines Akzeptanzbereichs	54
A.3.8	Zusätzliche Überlegungen	55
A.4	Beispiel 3	56
A.4.1	Beschreibung des Beispiels	56
A.4.2	Verfahrensspezifikation	56
A.4.3	PQ-Dosismessungen	56
A.4.4	Komponenten von σ_{process}	57
A.4.5	Prozessfaktoren	57
A.4.6	Berechnung des Bereichs der Verfahrenszieldosis	58
A.4.7	Beispiel für die Anwendung eines Akzeptanzbereichs	59
A.4.8	Zusätzliche Überlegungen	60

A.5	Beispiel 4	60
A.5.1	Beschreibung des Beispiels	60
A.5.2	Verfahrensspezifikation	61
A.5.3	PQ-Dosismessungen	61
A.5.4	Komponenten von σ_{process}	61
A.5.5	Prozessfaktoren	62
A.5.6	Berechnung des Bereichs der Verfahrenszieldosis	63
A.5.7	Beispiel für die Anwendung eines Akzeptanzbereichs	64
A.5.8	Zusätzliche Überlegungen	65
A.6	Beispiel 5	66
A.6.1	Beschreibung des Beispiels	66
A.6.2	Verfahrensspezifikation	66
A.6.3	PQ-Dosismessungen	66
A.6.4	Komponenten von σ_{process}	67
A.6.5	Prozessfaktoren	67
A.6.6	Berechnung des Bereichs der Verfahrenszieldosis	68
A.6.7	Beispiel für die Anwendung eines Akzeptanzbereichs	69
A.6.8	Zusätzliche Überlegungen	70
	Literaturhinweise	71

Bilder

Bild 1	— Eingaben und Schritte bei der Ermittlung einer Verfahrenszieldosis	16
Bild 2	— Komponenten von σ_{process}	20
Bild 3	— Auf $D_{\text{mon}}^{\text{ster}}$ und $D_{\text{mon}}^{\text{max,acc}}$ basierender Akzeptanzbereich	36
Bild 4	— Akzeptanzbereiche eines Verfahrens mit Warngrenzen und Eingriffsgrenzen	37
Bild 5	— Erwartete Verteilungsfunktionen der Wahrscheinlichkeit für ein Beispielverfahren, bei dem D_{target} bei $D_{\text{target}}^{\text{lower}}$ festgelegt ist	38
Bild 6	— Histogramm der Überwachungsdosimeterwerte für ein beispielhaftes Verfahren	40
Bild 7	— Verfahrensregelkarte für eine beispielhafte Bestrahlungsanlage, Trendanalyse der Daten im Zeitverlauf	42
Bild A.1	— Schwankung der an das Produkt abgegebenen Minimal- und Maximaldosis während des Betriebs bei $D_{\text{target}} = D_{\text{target}}^{\text{lower}}$ (durchgezogene Linie) und $D_{\text{target}} = D_{\text{target}}^{\text{upper}}$ (gestrichelte Linie) sowohl für den stationären Zustand als auch unter Berücksichtigung von Übergängen	50
Bild A.2	— Schwankung der an der Überwachungsposition abgegebenen Dosis während des Betriebs im stationären Zustand bei der gewählten Verfahrenszieldosis für einen Akzeptanzbereich zwischen $D_{\text{mon}}^{\text{ster}}$ und $D_{\text{mon}}^{\text{max,acc}}$	51
Bild A.3	— Schwankung der an das Produkt abgegebenen Minimal- und Maximaldosis während des Betriebs bei $D_{\text{target}} = D_{\text{target}}^{\text{lower}}$ (durchgezogene Linie) und $D_{\text{target}} = D_{\text{target}}^{\text{upper}}$ (gestrichelte Linie)	54
Bild A.4	— Schwankung der an der Überwachungsposition abgegebenen Dosis während des Betriebs bei den gewählten Parametern für einen Akzeptanzbereich zwischen $D_{\text{mon}}^{\text{ster}}$ und $D_{\text{mon}}^{\text{max,acc}}$	55
Bild A.5	— Schwankung der Dosen am Minimum und Maximum im Produkt und erwartete Schwankung der Überwachungsdosis während des Betriebs bei $D_{\text{target}} = D_{\text{target}}^{\text{lower}}$	59
Bild A.6	— Schwankung der an den Überwachungspositionen abgegebenen Dosis während des Betriebs bei den gewählten Parametern für einen auf der Verfahrensüberwachung basierten Akzeptanzbereich	60
Bild A.7	— Schwankung der an das Produkt abgegebenen Minimal- und Maximaldosis während des Betriebs bei $D_{\text{target}} = D_{\text{target}}^{\text{lower}}$ (durchgezogene Linie) und $D_{\text{target}} = D_{\text{target}}^{\text{upper}}$ (gestrichelte Linie)	63

Bild A.8 — Schwankung der an der Überwachungsposition abgegebenen Dosis während des Betriebs bei den gewählten Parametern für einen auf Warn- und Eingriffsgrenzen basierten Akzeptanzbereich	65
Bild A.9 — Schwankung der an das Produkt abgegebenen Minimal- und Maximaldosis während des Betriebs bei $D_{\text{target}} = D_{\text{target}}^{\text{lower}}$ (durchgezogene Linie) und $D_{\text{target}} = D_{\text{target}}^{\text{upper}}$ (gestrichelte Linie)	68
Bild A.10 — Schwankung der an der Überwachungsposition abgegebenen Dosis während des Betriebs bei den gewählten Parametern für einen auf Eingriffs- und Warngrenzen basierten Akzeptanzbereich	70

Tabellen

Tabelle 1 — Für die Strahlensterilisation kritische Prozessparameter	14
Tabelle 2 — Mögliche Komponenten von σ_{process} und Maßnahmen zu ihrer Reduktion	23
Tabelle A.1 — Beispielmatrix	45
Tabelle A.2 — Beispiel 1 — Daten der Bestimmung der Dosisverteilung	47
Tabelle A.3 — Beispiel 1 — Verhältnisse der Bestimmung der Dosisverteilung	47
Tabelle A.4 — Beispiel 1 — Durchschnittswerte der Dosis und des Verhältnisses	47
Tabelle A.5 — Beispiel 2 — Daten der Bestimmung der Dosisverteilung	52
Tabelle A.6 — Beispiel 2 — Verhältnisse der Bestimmung der Dosisverteilung	52
Tabelle A.7 — Beispiel 2 — Durchschnittswerte der Dosis und des Verhältnisses	52
Tabelle A.8 — Beispiel 3 — Daten der Bestimmung der Dosisverteilung	56
Tabelle A.9 — Beispiel 3 — Verhältnisse der Bestimmung der Dosisverteilung	56
Tabelle A.10 — Beispiel 3 — Durchschnittswerte der Dosis und des Verhältnisses	57
Tabelle A.11 — Beispiel 4 — Durchschnittswerte der Daten bei Bestimmung der Dosisverteilung	61
Tabelle A.12 — Beispiel 4 — Durchschnittswerte der Verhältnisse bei Bestimmung der Dosisverteilung	61
Tabelle A.13 — Beispiel 4 — Regeln bei der Untersuchung	65
Tabelle A.14 — Beispiel 5 — Daten der Bestimmung der Dosisverteilung	66
Tabelle A.15 — Beispiel 5 — Verhältnisse der Bestimmung der Dosisverteilung	66
Tabelle A.16 — Beispiel 5 — Durchschnittswerte der Dosis und des Verhältnisses	67

Europäisches Vorwort

Der Text von ISO/TS 11137-4:2020 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als CEN ISO/TS 11137-4:2023 durch das Technische Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ übernommen, dessen Sekretariat von BSI gehalten wird.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Entsprechend der CEN-CENELEC Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die Republik Nordmazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/TS 11137-4:2020 wurde von CEN als CEN ISO/TS 11137-4:2023 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Directives, Teil 1 beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Directives, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198, *Sterilization of health care products*, erarbeitet.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 11137 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

ISO 11137-1 beschreibt die Anforderungen für die Entwicklung, Validierung und Lenkung eines Strahlensterilisationsverfahrens, während ISO 11137-3 eine Anleitung hinsichtlich der dosimetrischen Anforderungen während aller Stufen dieser Entwicklung, Validierung und Lenkung liefert. Der Zweck von ISO/TS 11137-4 ist es, einen zusätzlichen Leitfaden zur Erarbeitung und Steuerung des Bestrahlungsverfahrens bereitzustellen, einschließlich der Festlegung der Zieldosen des Verfahrens und der Verifizierung, dass das Verfahren sich in einem gelenkten Zustand befindet.

Dieses Dokument behandelt die Erarbeitung von Methoden zur Festlegung von Zieldosen des Verfahrens und zur Verifizierung, dass das Verfahren sich in einem gelenkten Zustand befindet. Während der Validierung eines Strahlensterilisationsverfahrens dient die Dosimetrie zur Messung der Dosen, und die Interpretation der Ergebnisse dieser Messungen bei den Untersuchungen zur Funktions- und Leistungsbeurteilung ist bei der Etablierung eines Verfahrens, das die in ISO 11137-1, ISO 11137-2 und ISO/TS 13004 dargelegten Anforderungen für die Minimal- und Maximaldosis erfüllt, von entscheidender Bedeutung.

Die routinemäßig durchgeführte Dosimetrie dient der Überwachung, dass sich das Verfahren in einem gelenkten Zustand befindet und die Dosisspezifikationen eingehalten wurden. Ein Zweck dieser technischen Spezifikation besteht darin, einen Leitfaden zur Anwendung einer Dosismessung als ein Instrument für die Überwachung eines Bestrahlungsverfahrens mithilfe von statistischen Methoden bereitzustellen.

Der gegebene Leitfaden ist nicht normativ und nicht als Prüfliste für Auditoren vorgesehen. Der Leitfaden liefert Erklärungen und Methoden, die als geeignete Mittel zur Erreichung der Konformität mit den Spezifikationen für die Minimal- und Maximaldosis angesehen werden. Es dürfen andere als die im Leitfaden angegebenen Methoden angewendet werden, falls sie bei der Erreichung der Konformität mit den Anforderungen von ISO 11137-1, ISO 11137-2 und ISO/TS 13004 wirkungsvoll sind.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument liefert einen zusätzlichen Leitfaden zu der Anleitung in ISO 11137-3 zur Erfüllung der in ISO 11137-1, ISO 11137-2 und ISO/TS 13004 festgelegten Anforderungen für die Erarbeitung und Lenkung eines Strahlensterilisationsverfahrens mit Anwendung von Gamma-, Elektronen- oder XRay-Bestrahlung.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 11137-1:2006, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 11137-3:2017, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control*

3 Begriffe und Symbole

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 11137-1, ISO 11137-3 und die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <https://www.electropedia.org/>

3.1 Allgemeines

3.1.1

Akzeptanzbereich

Bereich, in dem die untersuchte Kenngröße mit einer vorgegebenen Wahrscheinlichkeit liegt, wenn das Verfahren sich in einem gelenkten Zustand befindet

3.1.2

Eingriffsgrenze

Wert aus der Überwachung, der ein sofortiges Eingreifen erfordert

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.5]

3.1.3

Warngrenze

Wert aus der Überwachung, der als Frühwarnung für Abweichungen von spezifizierten Bedingungen dient

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Wert einer Warngrenze liefert eine frühzeitige Warnung hinsichtlich einer möglichen Abweichung bei einem Verfahren, das sich im gelenkten Zustand befindet. Auch wenn keine weitere Maßnahme erforderlich ist, wird eine stärkere Überwachung des Verfahrens empfohlen.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.11, modifiziert – Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.1.4

Zykluszeit

Zeitdauer, die ein Bestrahlungsbehälter in jeder Verweilposition in einem Gammaverfahren verbringt, der als Steuerungsparameter für die Dosis verwendet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Zykluszeit kann auch für X-Ray-Strahlen (Röntgenstrahlen) gelten und könnte auch die erforderliche Zeit zur Bewegung zwischen Verweilpositionen einschließen.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.73, modifiziert – Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.1.5

Einflussgröße

Größe, die sich bei einer direkten Messung nicht auf die Größe auswirkt, die gerade gemessen wird, aber die Beziehung zwischen der Anzeige und dem Messergebnis beeinflusst

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei der Dosimetrie im Zusammenhang mit der Bestrahlung umfasst dieser Begriff die Temperatur, relative Feuchte, Zeitintervalle, Licht, Strahlungsenergie, absorbierte Dosisrate und weitere Faktoren, die das Ansprechverhalten des Dosimeters beeinflussen könnten, sowie mit dem Messinstrument verbundene Größen.

[QUELLE: VIM 2012, 2.52, modifiziert – Anmerkung 1 zum Begriff aus ISO/ASTM 52701:2013 wurde hinzugefügt.]

3.1.6

Messunsicherheit

mit einem Messergebnis verbundener Parameter, der die Streuung der Werte charakterisiert, die zuverlässig der Messgröße zugewiesen werden könnten

3.1.7

Prozesssteuerung

spezielle Handlungen, um sicherzustellen, dass Verfahrensanforderungen erreicht werden

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.209]

3.1.8

Prozessbeladung

Volumen an Material, das bei einer festgeschriebenen Beladungskonfiguration der Produkte als eine Entität bestrahlt wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Prozessbeladung besteht aus einem oder mehreren Bestrahlungsbehälter(n).

[QUELLE: ISO/ASTM 52303:2015, 3.1.10]

3.1.9

Verfahrenszieldosis

D_{target}

Dosis an einer festgeschriebenen Überwachungsposition, die bei Einstellung der Parameter des Bestrahlungsverfahrens abgegeben werden soll

3.1.10

Verfahrensschwankung

Maß der Faktoren, die zu einer Zufallsverteilung der Daten um den Durchschnittswert führen, welche Informationen darüber liefert, wie gut die Verfahrensleistung ist, wenn sämtliche Streuung aufgrund von besonderen Ursachen entfernt sind

3.1.11

statistische Prozesssteuerung

SPC, en: statistical process control

Satz von Methoden zur Verbesserung der Qualität des Verfahrensergebnisses, indem durch Anwendung einer oder mehrerer Regelkarte(n) und einer Strategie von Korrekturmaßnahmen, um das Verfahren wieder in einen Zustand der statistischen Steuerung zu bringen, die Schwankung verringert wird

[QUELLE: ASTM E2587-16]

3.1.12

Zielpuffer

zur Bestimmung der Verfahrenszieldosen verwendete(r) Standardfaktor oder -faktoren, der (die) sich bei der früheren Sterilisation im Routinebetrieb als konservativere berechnete Werte von UF_{lower} und UF_{upper} erwiesen hat (haben)

3.2 Symbole

Symbol	Bedeutung
D_{min}	direkte gemessene Minimaldosis in einem gegebenen Bestrahlungsbehälter
D_{max}	direkte gemessene Maximaldosis in einem gegebenen Bestrahlungsbehälter
D_{mon}	direkte gemessene Dosis am Routine-Überwachungspunkt
D_{ster}	Sterilisationsdosis, bestimmt nach ISO 11137-1:2006, 8.2
$D_{max,acc}$	maximal zu akzeptierende Dosis, bestimmt nach ISO 11137-1:2006, 8.1
$D_{min}^{limit} = D_{ster} \cdot UF_{lower}$	berechnete Dosis an der Position der Minimaldosis, die zur Etablierung von Prozessparametern verwendet wird, die sicherstellen, dass bei einem festgelegten Vertrauensniveau D_{ster} während der Routinebehandlung erreicht oder nicht unterschritten wird
$D_{max}^{limit} = D_{max,acc} \cdot UF_{upper}$	berechnete Dosis an der Position der Maximaldosis, die zur Etablierung von Prozessparametern verwendet wird, die sicherstellen, dass bei einem festgelegten Vertrauensniveau $D_{max,acc}$ während der Routinebehandlung nicht überschritten wird
$UF_{lower} = 1/(1 - k \cdot \sigma_{process}^{min}/100)$	zur Berechnung von D_{target}^{lower} und D_{min}^{limit} verwendeter Prozessfaktor (wobei $\sigma_{process}^{min}$ als prozentualer Anteil angegeben wird)
$UF_{upper} = 1/(1 + k \cdot \sigma_{process}^{max}/100)$	zur Berechnung von D_{target}^{upper} und D_{max}^{limit} verwendeter Prozessfaktor (wobei $\sigma_{process}^{max}$ als prozentualer Anteil angegeben wird)
$R_{min/mon} = D_{min}/D_{mon}$	Verhältnis von Minimal- zu Überwachungs-dosis, ermittelt durch die Bestimmung der Dosisverteilung
$R_{max/mon} = D_{max}/D_{mon}$	Verhältnis von Maximal- zu Überwachungs-dosis, ermittelt durch die Bestimmung der Dosisverteilung
$D_{mon}^{ster} = D_{ster}/R_{min/mon}$	Dosis an der Überwachungsposition, die mit der Spezifikation der Sterilisationsdosis korreliert
$D_{mon}^{max,acc} = D_{max,acc}/R_{max/mon}$	Dosis an der Überwachungsposition, die mit der Spezifikation der maximal zu akzeptierenden Dosis korreliert

Symbol	Bedeutung
$D_{\text{target}}^{\text{lower}} = D_{\text{min}}^{\text{limit}} / R_{\text{min/mon}}$	berechnete Dosis an der Routineüberwachungsposition, die zur Etablierung von Prozessparametern verwendet wird, welche sicherstellen, dass mit einem festgelegten Vertrauensniveau D_{ster} während der Routinebehandlung erreicht oder überschritten wird
$D_{\text{target}}^{\text{upper}} = D_{\text{max}}^{\text{limit}} / R_{\text{max/mon}}$	berechnete Dosis an der Routineüberwachungsposition, die zur Ermittlung von Prozessparametern verwendet wird, welche sicherstellen, dass bei einem festgelegten Vertrauensniveau $D_{\text{max,acc}}$ während der Routinebehandlung nicht überschritten wird
σ_{cal}	Komponente der Unsicherheit bezogen auf die Kalibrierung des Dosimetriesystems, einschließlich der vom Kalibrierungslabor gemeldeten Unsicherheit, der Unsicherheit in der mathematischen Anpassung der Kalibrierfunktion und der Unsicherheiten aufgrund von Einflussgrößen, jedoch ausschließlich der Komponenten aufgrund der Reproduzierbarkeit der Dosimetermessung (siehe σ_{rep})
σ_{mach}	Standardabweichung bezogen auf die Strahlungsquelle und das Fördersystem
σ_{map}	Standardabweichung, gemessen während einer Bestimmung der Dosisverteilung
σ_{process}	Standardabweichung, die mit dem Bestrahlungsverfahren zur Einstellung der Verfahrensielddosis verbunden ist $\sigma_{\text{process}}^{\text{max}}$ – Die Standardabweichung, die mit der Maximaldosis des Verfahrens verbunden ist $\sigma_{\text{process}}^{\text{min}}$ – Die Standardabweichung, die mit der Minimaldosis des Verfahrens verbunden ist
σ_{rep}	Standardabweichung, die mit der Reproduzierbarkeit der Dosimetermessung verbunden ist

4 Angewendete Grundsätze bei der Validierung und Steuerung eines Bestrahlungsverfahrens

4.1 Allgemeines

Bei der Validierung eines Bestrahlungsverfahrens werden viele Dosismessungen, wie in ISO 11137-1 und ISO 11137-3 beschrieben, durchgeführt. Diese Messungen dienen dazu, eine Beziehung zwischen den Bestrahlungsparametern, der Überwachungsdosis und dem Bereich der auf ein Produkt einwirkenden Dosen zu etablieren und die mit dem Verfahren verbundene Schwankung zu charakterisieren. Diese Messungen werden mit kalibrierten Dosimetriesystemen durchgeführt, die mit einem bekannten Grad der Unsicherheit auf international anerkannte Normale rückführbar sind.

Eine Anforderung besteht darin, zu überwachen, dass das validierte Strahlensterilisationsverfahren sich in einem gelenkten Zustand befindet. ISO 11137-1:2006, 10.6 fordert den Einsatz von Dosimetern bei der Routineüberwachung und Lenkung und gibt eine Anleitung zur zusätzlichen Überprüfung der Überwachung von Prozessparametern, wenn festgestellt wird, dass ein Produkt entsprechend der Spezifikation bestrahlt worden ist.

Die Kombination von Dosismessungen, Überwachung der zugehörigen Bestrahlungsparameter, die zur Erreichung dieser Dosen angewendet wurden, und der Verfahrenskontrollen sind unerlässlich bei der Etablierung eines Verfahrens und bei der Feststellung, ob es sich in einem gelenkten Zustand befindet oder nicht.

4.2 Einsatz der Dosismessung an der Überwachungsposition

4.2.1 Allgemeines

Die Analyse der Messungen mit den Dosimetern der Routineüberwachung dient der Feststellung, ob die Verfahrensspezifikationen eingehalten wurden oder nicht. Es gibt zwei Methoden, die zur Analyse in Erwägung gezogen werden können:

- 1) Interpretation der Dosismessungen als ein direktes oder indirektes Maß der an das Produkt abgegebenen Dosis;
- 2) Interpretation der Dosismessungen, um zu überwachen, dass ein Verfahren sich in einem gelenkten Zustand befindet.

In allen Fällen liefert ein validiertes Verfahren auf der Grundlage von abgeleiteten Verfahrensielddosen und der zugehörigen Bestrahlungsparameter eine Erwartung hinsichtlich der überwachten Dosis. Die Interpretation der Überwachungsdosis sollte in der Verfahrensspezifikation dokumentiert werden.

Die Fähigkeit, Veränderungen im Verfahren festzustellen, ist durch die Schwankung der Dosis an der Routineüberwachungsposition, d. h. der gemessenen Schwankung, wenn das Verfahren sich im gelenkten Zustand befindet, begrenzt. Wenn σ_{rep} des zur Überwachung eingesetzten Dosimetriesystems groß oder die Dosimeterpositionierung ungenau ist, könnte diese Schwankung signifikant größer sein als der wahre Wert der Schwankung des Verfahrens. Unter solchen Umständen könnten signifikante Veränderungen im Verfahren unbemerkt bleiben, weil sie durch die hohe intrinsische Schwankung an der Überwachungsposition überdeckt werden. Es sollten Schritte unternommen werden, um die Schwankung, die durch das zur Überwachung eingesetzte Dosimetriesystem und die Positionierung des Dosimeters bedingt ist, möglichst gering zu halten. Siehe 6.5.4 und Anhang A, Beispiel 3.

4.2.2 D_{mon} als eine indirekte Messung der an das Produkt abgegebenen Dosis

Bei einer indirekten Messung werden die maximale und die minimale an das Produkt abgegebene Dosis aus der Messung der Überwachungsdosis berechnet. Die berechneten Dosen sind mit Unsicherheiten, die mit der Dosis an der Überwachungsposition verbunden sind, sowie mit der Unsicherheit, die mit der Dosis am Ort der Maximal- bzw. Minimaldosis und den zugehörigen Verhältnissen verbunden ist, gegebenenfalls erweitert um weitere zutreffende Komponenten der Unsicherheit, behaftet. Eine Kombination dieser Komponenten kann dazu verwendet werden, die maximalen und minimalen Zielwerte für die Routineüberwachungsdosis zu bestimmen. Siehe 6.5.2, 6.5.3 sowie Anhang A, Beispiel 1, Beispiel 2 und Beispiel 5.

4.2.3 D_{mon} als ein Überwachungsmonitor

Es ist akzeptabel, ein Verfahren zu überwachen, bei dem die an das Produkt abgegebene Maximal- oder Minimaldosis nicht routinemäßig (direkt oder indirekt) gemessen wird, sondern bei dem eher ein Bereich von Überwachungsdosen etabliert wird, der anzeigt, dass das Verfahren die Spezifikation einhält. In dieser Situation kann die Schwankung, die mit der Messung der Minimal- und Maximaldosis aus der Leistungsbeurteilung (PQ, en: performance qualification) verbunden ist, gemeinsam mit anderen relevanten Komponenten der Unsicherheit, bei der Bestimmung der Maximal- und Minimalziele für die Routineüberwachungsdosis verwendet werden. Die Schwankung der Dosis an der Überwachungsposition wird dann dazu genutzt, den akzeptablen Bereich der Dosen zu bestimmen, der anzeigt, dass das Verfahren sich in einem gelenkten Zustand befindet und die Verfahrensspezifikationen einhält. Weil das für die Routineüberwachung eingesetzte Dosimeter nicht zur Messung der an das Produkt abgegebenen Minimal- oder Maximaldosis verwendet wird, hat die Unsicherheit, die mit der Beziehung zwischen der überwachten Dosis und der Maximal- und Minimaldosis innerhalb einer Prozessbelastung verbunden ist, keine Bedeutung bei der Bestimmung der Verfahrensielddosen und der Konformität des Verfahrens.

4.2.4 D_{min} oder D_{max} als eine direkte Messung der an das Produkt abgegebenen Dosis

Wenn bei der Routineüberwachung die Dosis an der Position der Minimal- und/oder Maximaldosis in der Prozessbeladung gemessen wird, dann liefert die Dosimetermessung eine direkte Messung der an das Produkt abgegebenen Dosis. Sie kann auch als ein Indikator dafür genutzt werden, dass das Verfahren sich in einem gelenkten Zustand befindet. In solch einem Fall könnten die Vorteile von sowohl 4.2.2 als auch 4.2.3 erreicht werden. Siehe Anhang A, Beispiel 2.

Es gibt Umstände, in denen eine begrenzte Menge an Daten zur Verfügung steht, um das Ergebnis eines Verfahrens vorherzusagen. Ein Beispiel dafür ist ein Verfahren „abseits des Fördersystems“, das auf einer einzelnen Dosisverteilung beruht (siehe 6.4.1). In diesen Fällen müssen genügend Dosimeter auf Produkten platziert werden, um eine direkte Messung der Minimal- und Maximaldosis zu liefern.

4.3 Überwachung kritischer Prozessparameter

Eine wichtige Überlegung bei der Prozesssteuerung ist die Fähigkeit zu erkennen, wenn sich ein Bestrahlungsparameter auf eine Weise ändert, die sich auf das Ergebnis des Verfahrens auswirken kann. Die Fähigkeit, für das Verfahrensergebnis kritische Prozessparameter zu überwachen und/oder zu steuern, ist daher ein wichtiger Faktor für die Sicherstellung des gelenkten Zustands des Bestrahlungsverfahrens.

Es gibt drei Hauptklassen der zu berücksichtigenden Bestrahlungsparameter: Parameter, die sich auf das Strahlungsfeld beziehen, Parameter, die sich auf die Einwirkzeit des Strahlungsfelds auf das Produkt beziehen, und Parameter, die sich auf den Einfluss des Produkts beziehen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Auswirkung kritischer Prozessparameter und wie sie überwacht werden könnten.

Tabelle 1 — Für die Strahlensterilisation kritische Prozessparameter

Parameter	Auswirkung	Überwachung	Gamma	Elektronen	X-Ray
Strahlungsfeld					
Radioisotopen-Zerfall	Im Zeitverlauf nimmt die Strahlungsintensität ab	Der Zerfall der Strahlungsquelle erfolgt auf der Grundlage der Halbwertszeit des Isotops; das Datum der Bestrahlung wird aufgezeichnet	✓		
Elektronenenergie	Energie wirkt sich auf die Eindringtiefe von Elektronen, der Strahlauslenkung und auch die X-Ray-Konversionseffizienz aus	Die Parameter der Bestrahlungsanlage, die mit der Eingangsleistung und dem Strahlstrom verbunden sind, werden überwacht; indirekte Messungen unter Anwendung von Strahldurchdringungsprofilen werden regelmäßig als Teil einer Qualitätskontroll-Prüfung durchgeführt		✓	✓
Strahlstrom	Eine Änderung des Strahlstroms hat eine Änderung der Strahlungsintensität und möglicherweise der Strahlenergie zur Folge	Kann indirekt während des Betriebs überwacht werden; indirekte Monitore können kalibriert werden		✓	✓
Strahlauslenkung	Bei einem System mit abgelenktem Strahl wirkt sich die Auslenkung auf die Größe des Strahlungsfelds aus und eine Reduktion der Auslenkung erhöht die Strahlungsintensität	Wird indirekt durch Rückmeldung des Ablenkungssystems oder direkt durch Abfangen des Strahls oder durch periodische dosimetrische Überprüfungen überwacht		✓	✓
Einwirkzeit					

Tabelle 1 (fortgesetzt)

Parameter	Auswirkung	Überwachung	Gamma	Elektronen	X-Ray
Zykluszeit	Die Dosis ist direkt proportional zur Zykluszeit. Eine Erhöhung der Zykluszeit entspricht einer Zunahme der Dosis.	Die Zykluszeit wird vom Betreiber eingestellt und als Bestandteil des Verfahrens aufgezeichnet, und zugehörige Zeitgeber werden kalibriert.	✓		✓
Fördersystem-Geschwindigkeit	Die Dosis ist umgekehrt proportional zur Geschwindigkeit der Produktbewegung durch ein Bestrahlungsfeld	Rückmeldung von Monitoren der Fördersystem-Geschwindigkeit; direkte Messungen erfolgen während periodischer Überprüfungen	✓	✓	✓
Produkteinfluss					
Beladungsmuster	Änderungen des Beladungsmusters, einschließlich der Produktausrichtung innerhalb eines Pakets und/oder einer Paketbeladung in einem Bestrahlungsbehälter, können sich auf die Dosisabgabe auswirken	Festgelegte Muster und Vorgehensweisen bei der Produktbeladung, um sicherzustellen, dass die Produkte entsprechend der Spezifikation geladen werden	✓	✓	✓
Dichte und Beladungsmuster der umgebenden Materialien	Während der Bestrahlung das Produkt umgebende Materialien können sich durch Schwächung oder Streuung der Strahlung auf die abgegebene Dosis auswirken	Geeignete Planung der Prozessbeladungen; festgelegte, aus der Funktionsbeurteilung (OQ, en: operational qualification) resultierende Kriterien für Materialien, die das Produkt während der Bestrahlung umgeben, werden dokumentiert	✓	✓	✓

5 Ermittlung der Verfahrenszieldosen

5.1 Eingaben und Schritte bei der Ermittlung einer Verfahrenszieldosis

5.1.1 Allgemeines

Das Bestrahlungsverfahren wird mittels Bestrahlungsparameter und Dosimetermessungen überwacht. An der Routineüberwachungsposition können drei Verfahrenszieldosen festgelegt werden: $D_{\text{target}}^{\text{lower}}$, $D_{\text{target}}^{\text{upper}}$ und D_{target} , die dem unteren bzw. oberen eingestellten Grenzwert für die Verfahrenszieldosis sowie der tatsächlich gewählten Verfahrenszieldosis bei der Bestrahlung unter gegebenen Bedingungen entsprechen.

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die bei der Bestimmung eines Bereichs der Verfahrenszieldosen verwendet werden.

Die Eingaben und Schritte bei der Ermittlung einer Verfahrenszieldosis sind in den folgenden Abschnitten aufgeführt und in Bild 1 dargestellt.

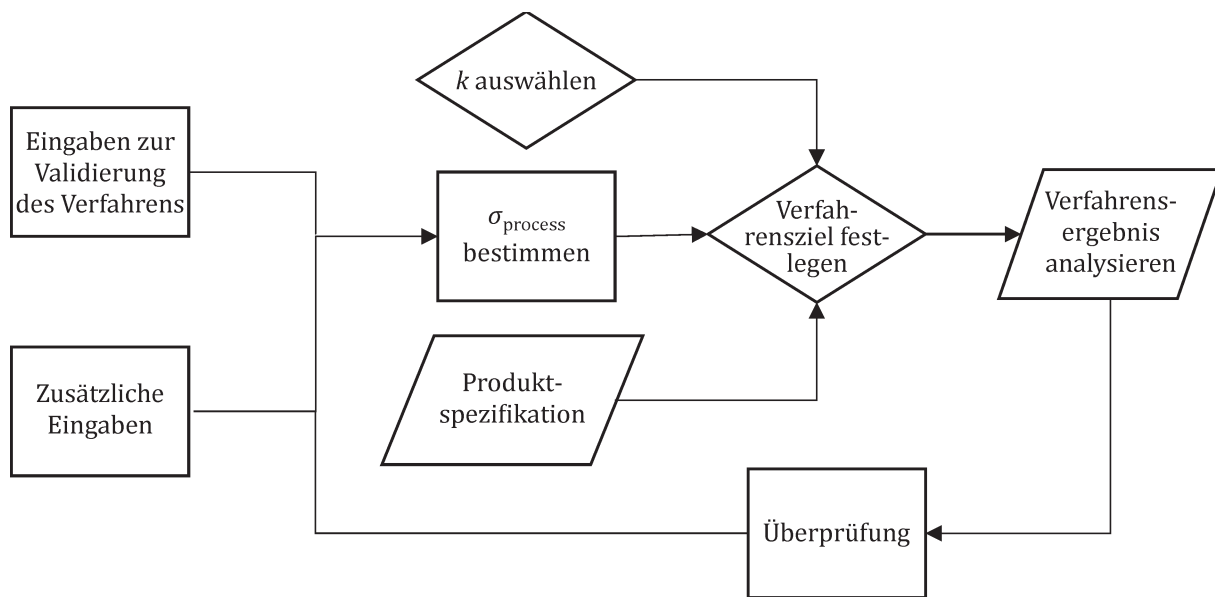


Bild 1 — Eingaben und Schritte bei der Ermittlung einer Verfahrenszieldosis

5.1.2 Eingaben bei der Validierung des Verfahrens (Abnahme-, Funktions- und Leistungsbeurteilung)

Die Ergebnisse der Verfahrenvalidierung, die als Eingaben bei der Ermittlung der Verfahrenszieldosen genutzt werden können, schließen folgende ein:

- die Größenordnung der an das Produkt abgegebenen Minimaldosis $D_{\min}$ bei einer gegebenen Beladungskonfiguration und einem Satz der Betriebsparameter sowie ihre Beziehung zur Dosis an der Routineüberwachungsposition D_{mon} ;
- die Größenordnung der an das Produkt abgegebenen Maximaldosis $D_{\max}$ bei einer gegebenen Beladungskonfiguration und einem Satz der Betriebsparameter sowie ihre Beziehung zur Dosis an der Routineüberwachungsposition D_{mon} ;
- die mit $D_{\min}$, $D_{\max}$ und D_{mon} verbundene Schwankung und die mit ihren Verhältnissen verbundene Unsicherheit (sofern verwendet);

und gegebenenfalls die Auswirkungen von

- Verfahrensunterbrechungen;
- Übergängen zwischen verschiedenen Produkten;
- teilweise gefüllten Bestrahlungsbehältern.

Die Anwendung der Daten der Verfahrenvalidierung bei der Ermittlung der Verfahrenszieldosen wird in 5.2 weiter erörtert.

5.1.3 Zusätzliche Eingaben

Die zusätzlichen Eingaben können Komponenten einschließen, die zur Unsicherheit des Verfahrens beitragen und während der Verfahrenvalidierung nicht erfasst wurden. Dazu könnten, ohne darauf beschränkt zu sein, σ_{cal} und/oder gegebenenfalls vom Betreiber festgelegte Zielpuffer gehören.

5.1.4 Bestimmung von σ_{process}

Die Standardabweichung, die bei der Festlegung von Verfahrenszieldosen zu verwenden ist, wird als σ_{process} bezeichnet und kann durch Quantifizierung einzelner Komponenten der Messunsicherheit und Verfahrensschwankung oder durch Quantifizierung einer Kombination von Komponenten, die während der Versuche zur Qualifizierung gewonnen wurden, sowie durch Verwendung von früheren Daten für eine angegebene Bestrahlungsanlage abgeleitet werden.

Getrennte Bestimmungen von σ_{process} , die zur Berechnung der oberen Verfahrenszieldosis ($\sigma_{\text{process}}^{\text{max}}$) und der unteren Verfahrenszieldosis ($\sigma_{\text{process}}^{\text{min}}$) verwendet wurden, können dazu genutzt werden, den Bereich der Verfahrenszieldosen zu ermitteln. Die Schätzung dieser Eingaben wird in 5.3 weiter erörtert.

5.1.5 Dosisspezifikationen für Produkte

Die Dosisspezifikationen für Produkte, die nach ISO 11137-1 bestimmt werden, sind:

- a) die Sterilisationsdosis D_{ster} ;
- b) die maximal zu akzeptierende Dosis $D_{\text{max,acc}}$.

5.1.6 Auswahl des Erweiterungsfaktors k

Es wird ein Erweiterungsfaktor k gewählt, der das für das Verfahren erforderliche oder gewählte Vertrauensniveau repräsentiert (siehe 5.4.1).

5.1.7 Festlegung der Verfahrenszieldosen

Die Kombination dieser Eingaben wird dazu verwendet, einen Bereich von Verfahrenszieldosen an der Routineüberwachungsposition zu berechnen, der festgelegt ist zwischen:

- a) der niedrigsten Verfahrenszieldosis, mit der eine an das Produkt abgegebene Minimaldosis erreicht wird, die bei einem festgelegten Vertrauensniveau gleich D_{ster} oder größer ist;
- b) der höchsten Verfahrenszieldosis, mit der eine an das Produkt abgegebene Maximaldosis erreicht wird, die bei einem festgelegten Vertrauensniveau gleich $D_{\text{max,acc}}$ oder kleiner ist.

Die Berechnung dieser Zielwerte wird in 5.4 erörtert.

5.1.8 Analyse des Verfahrensergebnisses

Die Analysen der im Routinebetrieb durchgeführten Dosismessungen und der überwachten Bestrahlungsparameter werden dazu verwendet festzustellen, ob das Verfahren sich im Betrieb in einem gelenkten Zustand befindet (siehe 6.5 und 6.6).

5.1.9 Überprüfung

Es sollte eine fortlaufende Überprüfung der Daten durchgeführt werden, um die ersten Angaben, die zur Bestimmung von σ_{process} verwendet wurden, zu präzisieren; siehe 6.6 und Abschnitt 8.

5.2 Ergebnisse der Leistungsbeurteilung

5.2.1 Allgemeines

Der Zweck der Bestimmung der Dosisverteilung bei der Leistungsbeurteilung (PQ) ist es, Informationen über die Dosisverteilung in einer Prozessbeladung und über die Schwankung, die mit dem Verfahren verbunden ist, zu liefern. Die Zonen der Größenordnung der an das Produkt abgegebenen Minimal- und Maximaldosis bei

einer gegebenen Prozessbeladung und einem Satz an Betriebsparametern werden ermittelt und ein Ort für die Routineüberwachungsposition wird etabliert.

Die Zone(n) der Minimal- oder der Maximaldosis kann (können) als Überwachungsort(e) gewählt werden. Alternativ kann eine Messung der Dosis im Produkt indirekt erfolgen, indem die Beziehungen zwischen den Dosen an der Position der Minimaldosis, der Position der Maximaldosis und einer Routineüberwachungsposition ermittelt werden.

Auch wenn die Mindestzahl an Bestrahlungsbehältern bei der Wiederholungsbestimmung der Dosisverteilung üblicherweise drei ist, so wird eine größere Anzahl von Wiederholungen das Vertrauensniveau in die abgeleitete durchschnittliche, an das Produkt abgegebene Minimal- und Maximaldosis sowie in die Beziehung dieser Dosis zur Routineüberwachungsdosis und die zugehörigen Standardabweichungen bei einem gegebenen Verfahren erhöhen.

D_{ster} und $D_{\text{max,acc}}$ werden entsprechend den Anforderungen in ISO 11137-1 ermittelt. Durch die Leistungsbeurteilung wird die Beziehung zwischen D_{ster} , $D_{\text{max,acc}}$ und die Routineüberwachungsdosis eines gegebenen Verfahrens etabliert. Diese Beziehung kann, in Kombination mit Informationen über die Dosismessunsicherheit und die Verfahrensschwankung einen Bereich der Verfahrensszioldosen an der (den) Überwachungsposition(en) ergeben (siehe Bild 5 für ein beispielhaftes Verfahren).

5.2.2 Versuchsaufbau für die PQ

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die die Auslegung einer PQ-Untersuchung beeinflussen, welche ausreichend Informationen liefern, um ein Verfahren einzurichten, das – wenn es sich in einem gelenkten Zustand befindet – ein Produkt ergibt, das innerhalb seiner Dosispezifikationen D_{ster} und $D_{\text{max,acc}}$ bestrahlt wird. Dies kann die Bestimmung der Beziehung zwischen Maximal-, Minimal- und Überwachungsdosis sowie Informationen über die Verfahrensvariabilität einschließen.

Faktoren mit Einfluss auf die Anzahl der verwendeten Dosimeter und die Anzahl der Wiederholungsbestimmungen der Dosisverteilung können, ohne darauf beschränkt zu sein, folgende sein:

- a) Strahlenart (Gamma-, Elektronen- oder X-Ray-Strahl);
- b) Komplexität des Produkts;
- c) Daten früherer Dosisverteilungen von vergleichbaren Produkten;
- d) aus der OQ gewonnene Informationen;
- e) Ergebnisse mathematischer Modelle.

Informationen über die Anwendung mathematischer Modelle können ASTM E2232[8] entnommen werden.

Falls die PQ unter Verwendung von Versuchen zur Bestimmung der Dosisverteilung durchgeführt wurde, die so geplant wurden, dass relevante Quellen der Verfahrensschwankung erfasst werden, ist es möglich, die Daten zu analysieren, um einen kombinierten Wert von mehreren Komponenten der Schwankung zu erhalten. Beispielsweise kann eine PQ-Untersuchung zur Dosisverteilung in einer Gammabestrahlungsanlage darauf ausgelegt werden, den erwarteten Bereich der Bestrahlungsbedingungen, einschließlich der umgebenden Produkte, abzudecken. Eine PQ-Untersuchung zur Dosisverteilung in einem Elektronenbeschleuniger kann zudem so geplant werden, dass Kombinationen von Schwankungen der Bestrahlungsparameter mitberücksichtigt werden, einschließlich Schwankungen, die über lange Zeitintervalle offensichtlich werden. Ein Beispiel einer PQ, die darauf ausgelegt ist, einen kombinierten Wert von mehreren Komponenten der Schwankung zu liefern, wird in Anhang A, Beispiel 3 bereitgestellt.

Alternativ, wenn durch die PQ-Dosisverteilung die kombinierten Auswirkungen dieser Komponenten nicht erfasst werden, beispielsweise wenn die Bestimmung der Dosisverteilung ohne Variation der Anlagen-/Einrichtungssparameter durchgeführt wird oder sie darauf ausgelegt ist, die mit der normalen Bestrahlung ver-

bundene Schwankung zu verringern (gelegentlich als „stilles System“ bezeichnet), dann sollten zusätzliche Komponenten der Schwankung bei der Ermittlung von σ_{process} aufgenommen werden, wo dies angemessen ist. Dies könnte zum Beispiel die mit den Bestrahlungsparametern oder den umgebenden Produkten verbundene Schwankung sein, die während der OQ zu bestimmen wäre. Beispiel 4 in Anhang A enthält eine aus OQ-Daten abgeleitete Berechnung von σ_{mach} .

Im Vergleich zum Betrieb eines stillen Systems kann die Berechnung von σ_{process} beim Betrieb eines Systems mit häufigen Übergängen, teilweise gefüllten Behältern und Unterbrechungen unterschiedlich sein. Ein Beispiel, bei dem die Berechnung von σ_{process} angepasst wird, wenn von einem Verfahren mit stillem System zu einem mit Übergang gewechselt wird, ist Anhang A, Beispiel 1 zu entnehmen.

Für den Fall der Ermittlung von Verfahrensbedingungen, für die Daten zur Dosisverteilung und Daten aus der Routineüberwachung vorliegen, könnte es möglich sein, die Abschätzung von σ_{process} auf der Grundlage von zusammengetragenen Angaben aus solchen Daten vorzunehmen. Die Verwendung zusammengetragener Daten, zum Beispiel aus der Bestrahlung von Mitgliedern derselben Bearbeitungsklasse, führt möglicherweise zu einer verlässlicheren Bestimmung von σ_{process} als Werte, die auf einer geringeren Anzahl von Bestimmungen der Dosisverteilung basieren. In Beispiel 2 in Anhang A wird ein Verfahren mit der Verwendung von Daten aus der Vergangenheit beschrieben.

Anhang A enthält weitere Beispiele für Ansätze zur Analyse von Daten der PQ und der Bestimmung von σ_{process} .

5.2.3 Bearbeitungsklassen

Die Etablierung von Bearbeitungsklasse ermöglicht es dem Betreiber, Produkte zu gruppieren, die unter Anwendung derselben Bestrahlungsparameter bestrahlt werden können. Die Wahl der Parameter könnte zwar für eines der Produkte nicht optimal sein, sie könnten jedoch ein allgemeines Verfahren liefern, das für alle Produkte in der Gruppe seine Funktion erfüllt.

Im Fall von Gamma- und X-Ray-Bestrahlungsanlagen können Regeln in Bezug auf Bearbeitungsklassen während der OQ etabliert werden. Einen wesentlichen Teil bei der Etablierung von Bearbeitungsklassen nimmt die Untersuchung ein, wie sich Veränderungen der Dichte in den umgebenden Bestrahlungsbehältern auf bekannte Dosisverteilungen und Größenordnungen auswirken, um zulässige Veränderungen der Dichte innerhalb einer Bearbeitungsklasse zu bestimmen. Ein Produkt kann, abhängig vom Bereich der zulässigen Verfahrensziel-dosen, Mitglied von mehr als einer Bearbeitungsklasse sein. Produkte, die in mehreren Bearbeitungsklassen bestrahlt werden können, werden oft bei Übergängen zwischen verschiedenen Dichten verwendet. Weitere Informationen zu Übergängen können 5.4.3 und 6.3.6 entnommen werden.

Bei der Bestrahlung mit Elektronenstrahlen werden die Produkte üblicherweise der Reihe nach bestrahlt, wobei Lücken eingeführt werden, um Einflüsse zwischen Produktgruppen mit unterschiedlichen Dichtemerkmalen oder Bestrahlungsanforderungen abzuschwächen. Produkte können in Bearbeitungsklassen gruppiert werden, wenn die Ergebnisse bei der Bestimmung der Dosisverteilung darauf hindeuten, dass sie mit denselben Bestrahlungsparametern bestrahlt werden können, und der Einfluss von benachbarten Bestrahlungsbehältern, sofern zutreffend, charakterisiert und berücksichtigt worden ist.

5.3 Komponenten von σ_{process}

5.3.1 Allgemeines

σ_{process} wird bei der Festlegung von Verfahrenszieldosen verwendet und repräsentiert eine Kombination aus der mit dem Verfahren verbundenen Schwankung und der inhärenten Unsicherheit bei der Messung der Dosis (ISO 11137-3:2017, Abschnitt D.2). Um σ_{process} zu ermitteln, ist es notwendig, zunächst alle potentiell bedeutenden Quellen von Messunsicherheit (siehe ISO 11137-3:2017, 4.3.1) und Verfahrensschwankung festzustellen. Anschließend ist es notwendig, die Relevanz aller Komponenten für die Art und Weise abzuwägen, wie das Bestrahlungsverfahren validiert, betrieben und überwacht wird (ISO 11137-3:2017, Abschnitt D.2). Die Relevanz der verschiedenen Komponenten hängt davon ab, wie das Bestrahlungsverfahren geplant, validiert und geleitet wird.