

DIN EN ISO 11137-2

ICS 11.080.01

Ersatz für
DIN EN ISO 11137-2:2015-11**Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge –
Strahlen –****Teil 2: Festlegung der Sterilisationsdosis****(ISO 11137-2:2013 + Amd 1:2022);****Deutsche Fassung EN ISO 11137-2:2015 + A1:2023**

Sterilization of health care products –

Radiation –

Part 2: Establishing the sterilization dose (ISO 11137-2:2013 + Amd 1:2022);

German version EN ISO 11137-2:2015 + A1:2023

Stérilisation des produits de santé –

Irradiation –

Partie 2: Établissement de la dose stérilisante (ISO 11137-2:2013 + Amd 1:2022);

Version allemande EN ISO 11137-2:2015 + A1:2023

Gesamtumfang 97 Seiten

DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (EN ISO 11137-2:2015 + A1:2023) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ erarbeitet, 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).

Dieses Dokument enthält die Änderung 1, angenommen von CEN am 2022-05-29.

Der Beginn und das Ende von neuem oder geändertem Text werden durch die Markierungen **A1** **A1** angezeigt.

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
ISO 11137-1:2006/Amd1:2013	siehe	DIN EN ISO 11137-1:2013-12
ISO 11137-1:2006/Amd2:2018	siehe	DIN EN ISO 11137-1:2020-04
ISO 11137-3:2006	siehe	DIN EN ISO 11137-3:2006-07
ISO 11737-1	siehe	DIN EN ISO 11737-1
ISO 11737-2	siehe	DIN EN ISO 11737-2
ISO 13485	siehe	DIN EN ISO 13485
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.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 11137-2:2015-11 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) normative Verweisungen hinzugefügt;
- b) Unterabschnitt 6.4 hinzugefügt;
- c) neuer Abschnittstitel für Abschnitt 9;
- d) neuer Unterabschnittstitel für Unterabschnitt 9.1 sowie neuer erster Absatz;
- e) Aktualisierung von Anhang ZA und Anhang ZB sowie Streichung von Anhang ZC;
- f) in 5.2.3, Korrektur der Anforderungen im ersten Absatz, wie der SIP bei nicht gleichmäßig verteilter Keimbelastung ausgewählt werden muss;
- g) in 10.2.1.1, Korrektur der Verweisung auf 8.3.1.1 a) in der Anmerkung;

- h) in 11.2.4.2, Korrektur des Wertes für Nennwert 5 für die Anzahl der Positivbefunde von Chargen-Nr. 2;
- i) in 11.3, Tabelle 32, Korrektur des Klammerausdrucks im letzten Satz von „weniger als ein Positivbefund“ zu „höchstens ein Positivbefund“;
- j) redaktionelle Überarbeitung des Dokuments.

Frühere Ausgaben

DIN EN 552: 1994-11, 2001-02

DIN EN 552 Berichtigung 1: 1999-07

DIN EN ISO 11137-2: 2006-07, 2007-09, 2012-07, 2013-09, 2015-11

DIN EN ISO 11137-2 Berichtigung 1: 2009-09

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 11137-1:2006-07, *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); Deutsche Fassung EN ISO 11137-1:2006*

DIN EN ISO 11137-1:2013-12, *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 + Amd 1:2013); Deutsche Fassung EN ISO 11137-1:2006 + A1:2013*

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 11137-3:2006-07, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen — Teil 3: Anleitung zu dosimetrischen Aspekten (ISO 11137-3:2006); Deutsche Fassung EN ISO 11137-3:2006*

DIN EN ISO 11737-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Mikrobiologische Verfahren — Teil 1: Bestimmung der Population von Mikroorganismen auf Produkten*

DIN EN ISO 11737-2, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Mikrobiologische Verfahren — Teil 2: Prüfungen der Sterilität bei der Definition, Validierung und Aufrechterhaltung eines Sterilisationsverfahrens*

DIN EN ISO 13485, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke*

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

Deutsche Fassung

Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge —
Strahlen —
Teil 2: Festlegung der Sterilisationsdosis
(ISO 11137-2:2013 + Amd 1:2022)

Sterilization of health care products —
Radiation —
Part 2: Establishing the sterilization dose
(ISO 11137-2:2013 + Amd 1:2022)

Stérilisation des produits de santé —
Irradiation —
Partie 2: Établissement de la dose stérilisante
(ISO 11137-2:2013 + Amd 1:2022)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 20. Mai 2015 angenommen.

Diese Änderung A1 modifiziert die Europäische Norm EN ISO 11137-2:2015. Sie wurde vom CEN am 29. Mai 2022 angenommen.

Die CEN-Mitglieder sind gehalten, die CEN/CENELEC-Geschäftsordnung zu erfüllen, in der die Bedingungen festgelegt sind, unter denen dieser Europäischen Norm ohne jede Änderung der Status einer nationalen Norm zu geben ist. Auf dem letzten Stand befindliche Listen dieser nationalen Normen mit ihren bibliographischen Angaben sind beim CEN-CENELEC-Management-Zentrum oder bei jedem CEN-Mitglied auf Anfrage erhältlich.

Diese Europäische Norm besteht in drei offiziellen Fassungen (Deutsch, Englisch, Französisch). Eine Fassung in einer anderen Sprache, die von einem CEN-Mitglied in eigener Verantwortung durch Übersetzung in seine Landessprache gemacht und dem Management-Zentrum mitgeteilt worden ist, hat den gleichen Status wie die offiziellen Fassungen.

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	4
⌈A1⌋ Europäisches Vorwort der Änderung 1 ⌈A1⌋	6
⌈A1⌋ Vorwort der Änderung 1 ⌈A1⌋	7
Einleitung	8
1 Anwendungsbereich	10
2 Normative Verweisungen	10
3 Begriffe und Abkürzungen	10
3.1 Begriffe	10
3.2 Abkürzungen	12
4 Definition und Aufrechterhaltung von Produktfamilien für die Festsetzung, die Bestätigung und die Überprüfung der Sterilisationsdosis	14
4.1 Allgemeines	14
4.2 Definition von Produktfamilien	14
4.3 Bezeichnung eines Produkts als Repräsentant einer Produktfamilie zur Durchführung eines Dosis-Verifizierungsversuchs oder einer Sterilisationsdosisüberprüfung	15
4.4 Aufrechterhaltung von Produktfamilien	16
4.5 Auswirkungen des Versagens bei der Festlegung einer Sterilisationsdosis oder bei einer Sterilisationsdosisüberprüfung auf eine Produktfamilie	17
5 Auswahl und Prüfung von Produkten zur Festlegung der Sterilisationsdosis	17
5.1 Art des Produkts	17
5.2 Probenanteil (SIP)	18
5.3 Art der Probenahme	19
5.4 Mikrobiologische Untersuchung	20
5.5 Bestrahlung	20
6 Verfahren der Dosisfestlegung	20
7 Verfahren 1: Dosisfestsetzung unter Verwendung der Information zur Keimbelastung	21
7.1 Begründung	21
7.2 Vorgehensweise für Verfahren 1 bei Produkten mit einer durchschnittlichen Keimbelastung von mindestens 1,0 aus mehreren Produktionschargen	23
7.3 Vorgehen bei Verfahren 1 für ein Produkt mit einer durchschnittlichen Keimbelastung von mindestens 1,0 aus einer einzelnen Produktionscharge	28
7.4 Vorgehen bei Verfahren 1 für ein Produkt mit einer durchschnittlichen Keimbelastung im Bereich 0,1 bis 0,9 für mehrere oder einzelne Produktionschargen	30

8	Verfahren 2: Dosisfestsetzung unter Verwendung der Informationen zu den Positivfraktionen aus abgestuften Dosierungen zur Bestimmung eines Extrapolationsfaktors.....	31
8.1	Begründung	31
8.2	Vorgehen bei Verfahren 2A	32
8.3	Vorgehen bei Verfahren 2B	36
9	[A1] Verfahren VD_{max} — Bestätigung von einer ausgewählten Sterilisationsdosis	40
9.1	Ausgewählte Dosen und Begründung	40
9.2	Verfahren VD_{max}^{25} für mehrere Produktionschargen	41
9.3	Verfahren VD_{max}^{25} für eine einzelne Produktionscharge.....	47
9.4	Verfahren VD_{max}^{15} für mehrere Produktionschargen	50
9.5	Verfahren VD_{max}^{15} für eine einzelne Produktionscharge.....	54
10	Sterilisationsdosisüberprüfung.....	57
10.1	Zweck und Häufigkeit	57
10.2	Verfahren für die Überprüfung einer nach Verfahren 1, Verfahren 2A oder Verfahren 2B festgelegten Sterilisationsdosis	57
10.3	Verfahren für die Überprüfung einer nach Verfahren VD_{max}^{25} oder Verfahren VD_{max}^{15} bestätigten Sterilisationsdosis.....	61
10.4	Versagen bei einer Überprüfung der Sterilisationsdosis	66
11	Beispiele	67
11.1	Anwendungsbeispiele für Verfahren 1.....	67
11.2	Anwendungsbeispiele für Verfahren 2.....	70
11.3	Anwendungsbeispiele für das Verfahren VD_{max}	80
11.4	Anwendungsbeispiel für die Sterilisationsdosisüberprüfung einer nach Verfahren 1 festgelegten Dosis, deren Ergebnisse eine Erhöhung der Sterilisationsdosis erforderten	83
11.5	Anwendungsbeispiel für eine Sterilisationsdosisüberprüfung einer nach Verfahren 2A festgelegten Dosis, deren Ergebnisse eine Erhöhung der Sterilisationsdosis erforderten	84
11.6	Anwendungsbeispiel für die Überprüfung einer nach dem Verfahren VD_{max}^{25} bestätigten Sterilisationsdosis	85
	Anhang ZA (informativ) [A1] Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/745 [A1]	87
	Anhang ZB (informativ) [A1] Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der abzudeckenden Verordnung (EU) 2017/746 [A1]	90
	Literaturhinweise.....	92

Europäisches Vorwort

Der Text von ISO 11137-2:2013 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als EN ISO 11137-2:2015 durch das Technische Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ übernommen, dessen Sekretariat vom BSI gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Dezember 2015, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Dezember 2015 zurückgezogen werden.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN [und/oder CENELEC] sind nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Dieses Dokument ersetzt EN ISO 11137-2:2013.

Dieses Dokument wurde unter einem Mandat erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone dem CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informative Anhänge ZA, ZB und ZC, die Bestandteile dieses Dokuments sind.

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokumentes erforderlich. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen). Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Jedoch sollte der Anwender für die weitere Verwendung dieser Norm im Sinne von Anhang ZA, ZB oder ZC, immer prüfen, dass jedes zitierte Dokument nicht ersetzt worden ist, und dass dessen relevanter Inhalt immer noch als der allgemein anerkannte Stand der Technik erachtet werden kann.

Wenn in der ISO Norm eine IEC- oder ISO-Norm zitiert ist, so sollte dies als normative Verweisung auf die entsprechende EN-Norm verstanden werden, sofern vorhanden, und andernfalls auf die datierte Ausgabe der ISO- oder IEC-Norm, wie unten aufgeführt.

ANMERKUNG Die Art und Weise, in der diese zitierten Dokumente in den normativen Anforderungen zitiert sind, bestimmt das Ausmaß (als Ganzes oder teilweise), für die sie gelten.

Tabelle — Zusammenhang zwischen den normativen Verweisungen und datierten EN- und ISO-Normen

Normative Verweisungen, wie in Abschnitt 2 der ISO-Norm aufgeführt	Äquivalente datierte Norm	
	EN	ISO
ISO 11137	EN ISO 11137-1:2006/A1:2013	ISO 11137-2:2006/A1:2013
ISO 11737-1	EN ISO 11737-1:2006 + AC:2009	ISO 11737-1:2006 + Cor 1:2007
ISO 11737-2	EN ISO 11737-2:2009	ISO 11737-2:2009

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

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 11137-2:2013 wurde vom CEN als EN ISO 11137-2:2015 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Ⓐ₁ Europäisches Vorwort der Änderung 1 Ⓐ₁

Ⓐ₁ Dieses Dokument (EN ISO 11137-2:2015/A1:2023) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von BSI gehalten wird.

Diese Änderung zur Europäischen Norm EN ISO 11137-2:2015 muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Oktober 2023, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Oktober 2023 zurückgezogen werden.

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.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Normungsauftrages M/575 vom 14.4.2021 erarbeitet, den die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelsassoziation CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA und informativen Anhang ZB, die Bestandteile dieses Dokuments sind.

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.

Die folgenden in Bezug genommenen Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen). Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Jedoch sollte der Anwender bei der Anwendung dieser Norm im Sinne von Anhang ZA oder Anhang ZB stets überprüfen, ob in Bezug genommene Dokumente ersetzt worden sind und ob deren betreffende Inhalte weiterhin als der allgemein anerkannte Stand der Technik erachtet werden können.

Wenn im Text der ISO-Norm auf eine IEC oder ISO-Norm verwiesen wird, muss dies als normative Verweisung auf die entsprechende EN Norm, sofern vorhanden, und andernfalls auf die datierte Ausgabe der ISO oder IEC-Norm, wie unten aufgeführt, verstanden werden.

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 11137-2:2013/Amd 1:2022 wurde von CEN als EN ISO 11137-2:2015/A1:2023 ohne irgendeine Abänderung genehmigt. Ⓐ₁

Vorwort der Änderung 1

 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-Direktiven, 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-Direktiven, 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*, in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 204, *Sterilisation von Medizinprodukten*, in Übereinstimmung mit der Vereinbarung zur technischen Zusammenarbeit zwischen ISO und CEN (Wiener Vereinbarung) 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

Dieser Teil von ISO 11137 beschreibt Verfahren, die für die Festlegung der Sterilisationsdosis in Übereinstimmung mit einem der beiden in ISO 11137-1:2006, 8.2, festgelegten Ansätze verwendet werden kann. Die bei diesen Ansätzen angewendeten Verfahren sind:

- die Dosisfestsetzung für das Erzielen einer produktspezifischen Dosis;
- die Bestätigung der Dosis zur Verifizierung einer vorgewählten Dosis von 25 kGy oder 15 kGy.

Die Grundlage der in diesem Teil von ISO 11137 beschriebenen Dosisfestsetzungsverfahren (Verfahren 1 und 2) beruht zu einem großen Teil auf den Überlegungen, die erstmals von Tallentire vorgebracht wurden [19] [20] [21]. In der Folge wurden genormte Arbeitsvorschriften entwickelt [10] [11], die die Grundlage für die Dosisfestsetzungsverfahren bildeten, die in der *Recommended Practice for Sterilization by Gamma Radiation* von AAMI im Einzelnen dargestellt werden [6] [8].

Die Verfahren 1 und 2 und die damit zusammenhängenden Überprüfungsverfahren für die Sterilisationsdosis verwenden Daten, die aus der Inaktivierung der Keimpopulation in ihrem natürlichen Zustand auf einem Produkt abgeleitet sind. Grundlage der Verfahren ist ein Wahrscheinlichkeitsmodell für die Inaktivierung von Keimpopulationen. Das Wahrscheinlichkeitsmodell, wie es auf die durch ein Gemisch verschiedener Mikrobenarten gebildete Keimbelastung angewendet wird, setzt voraus, dass jede dieser Arten ihren eigenen speziellen D_{10} -Wert aufweist. Im Modell wird die Wahrscheinlichkeit, dass eine Produkteinheit nach Einwirkung einer gegebenen Strahlendosis einen überlebenden Mikroorganismus aufweist, durch die Anfangszahl der Mikroorganismen auf der Produkteinheit vor der Bestrahlung und die D_{10} -Werte der Mikroorganismen definiert. Die Verfahren umfassen die Durchführung von Prüfungen der Sterilität an Produkteinheiten, die Strahlendosen ausgesetzt waren, die unterhalb der Sterilisationsdosis liegen. Das Ergebnis dieser Prüfungen wird verwendet, um die Dosis vorauszusagen, die zur Erzielung eines zuvor festgelegten Sterilitätssicherheitsniveaus, SAL, erforderlich ist.

Die Verfahren 1 und 2 können auch für die Bestätigung der Dosis von 25 kGy verwendet werden, wenn bei Durchführung eines Versuchs zur Dosisfestsetzung die abgeleitete Sterilisationsdosis für ein SAL von 10^{-6} höchstens 25 kGy beträgt. Die Grundlage des Verfahrens, das speziell für die Bestätigung von 25 kGy entwickelt wurde, d. h. das Verfahren VD_{max} , wurde durch Kowalski und Tallentire [16] vorgeschlagen. Nachfolgende Bewertungen unter Einbeziehung von Computerberechnungsverfahren haben nachgewiesen, dass die zugrundeliegenden Grundsätze eine angemessene Grundlage aufwiesen [15], und Feldversuche haben bestätigt, dass das Verfahren VD_{max} bei der Bestätigung von 25 kGy für eine breite Vielfalt von Medizinprodukten wirksam ist, die auf unterschiedliche Weise hergestellt und zusammengesetzt werden [18].

Ein genormtes Vorgehen für die Anwendung des Verfahrens VD_{max} zur Bestätigung einer Sterilisationsdosis von 25 kGy wurde im Technical Information Report von AAMI, *Sterilization of health care products — Radiation sterilization — Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose — Method VD_{max}* [7], veröffentlicht; das hier beschriebene Verfahren beruht weitgehend auf diesem Text. Das Verfahren VD_{max} beruht auf dem Dosisfestsetzungsverfahren 1 und führt daher zu sehr konservativen Ergebnissen, wie sie auch für Verfahren 1 charakteristisch sind. Auf ähnliche Weise wie bei den Dosisfestsetzungsverfahren ist auch hier die Durchführung von Prüfungen der Sterilität an Produkteinheiten einbezogen, die Strahlendosen ausgesetzt waren, die unterhalb der Sterilisationsdosis liegen. Die Ergebnisse dieser Prüfungen werden für die Bestätigung verwendet, dass mit 25 kGy ein SAL von 10^{-6} erreicht wird.

Um die Verwendung der VD_{max} mit der Bestätigung einer bestimmten zuvor ausgewählten Sterilisationsdosis in Verbindung zu bringen, wird der in kGy angegebene numerische Wert dieser Dosis dem VD_{max} -Symbol als Exponent hinzugefügt. Somit wird für die Bestätigung einer Sterilisationsdosis von 25 kGy das Verfahren als Verfahren VD_{max}^{25} bezeichnet.

Das Verfahren $VD_{\max}^{15}$ beruht auf den gleichen Grundsätzen wie das Verfahren $VD_{\max}^{25}$. Das Prüfverfahren ist ähnlich dem beim Verfahren $VD_{\max}^{25}$ angewendeten, jedoch ist das Verfahren $VD_{\max}^{15}$ auf ein Produkt mit einer durchschnittlichen Keimbelastung von höchstens 1,5 begrenzt. Die Ergebnisse der zugehörigen Sterilitätsprüfungen werden für die Bestätigung angewendet, dass mit 15 kGy ein Sterilitätssicherheitsniveau von 10^{-6} erreicht wird.

Dieser Teil von ISO 11137 beschreibt auch Verfahren, die zur Durchführung von Überprüfungen der Sterilisationsdosis nach ISO 11137-1:2006, Abschnitt 12, angewendet werden können. Nach der Festlegung der Sterilisationsdosis werden routinemäßig Überprüfungen der Sterilisationsdosis durchgeführt, um zu bestätigen, dass die Sterilisationsdosis weiterhin das gewünschte SAL erzielt.

1 Anwendungsbereich

Im vorliegenden Teil von ISO 11137 werden Verfahren zur Ermittlung der Minstdosis, die zur Erfüllung einer festgelegten Anforderung an die Sterilität erforderlich ist, sowie Verfahren zur Bestätigung der Anwendung von 25 kGy oder 15 kGy als Sterilisationsdosis zur Erzielung eines Sterilitätssicherheitsniveaus, SAL, von 10^{-6} festgelegt. Dieser Teil von ISO 11137 legt auch Überprüfungsverfahren für die Sterilisationsdosis zum Nachweis der fortgesetzten Wirksamkeit der Sterilisationsdosis fest.

Dieser Teil von ISO 11137 definiert Produktfamilien für die Festlegung der Sterilisationsdosis und die Überprüfungen der Sterilisationsdosis.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. 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 the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

☞ ISO 11137-1:2006/Amd1:2013, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices — Amendment 1*

ISO 11137-1:2006/Amd2:2018, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices — Amendment 2: Revision to 4.3.4 and 11.2* ☞

ISO 11737-1, *Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 1: Determination of the population of microorganisms on product*

ISO 11737-2, *Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process*

☞ ISO 13004:20—¹, ^{N1}, *Sterilization of health care products — Radiation — Substantiation of selected sterilization dose: Method VD_{max}^{SD}* ☞

3 Begriffe und Abkürzungen

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

3.1 Begriffe

3.1.1

Charge

definierte Menge von Produkten, die in Form und Qualität gleich sein soll und die während eines definierten Herstellungszyklus produziert wurde

[ISO/TS 11139:2006, 2.1]

¹ In Vorbereitung. Dokumentstufe zum Zeitpunkt der Veröffentlichung: ISO/DIS 13004.

^{N1} Nationale Fußnote: Das Dokument wurde als ISO 13004:2022 veröffentlicht.

3.1.2

Bioburden

Ansiedlung (Population) von lebensfähigen Mikroorganismen auf bzw. in einem Produkt und/oder einem Sterilbarrieresystem

[ISO/TS 11139:2006, 2.2]

3.1.3

falsch positiv

Prüfergebnis, das als aus dem Produkt oder Anteilen davon stammendes Wachstum interpretiert wird, wenn entweder das Wachstum aus einer äußeren mikrobiellen Kontamination stammt oder die Trübung auf eine Wechselwirkung zwischen dem Produkt oder Anteilen davon und dem Prüfmedium zurückzuführen ist

3.1.4

Positivfraktion

Quotient mit der Anzahl der positiven Prüfungen der Sterilität als Zähler und der Anzahl der durchgeführten Prüfungen als Nenner

3.1.5

Dosisstufe

abgestufte Dosis

ansteigende Dosis

Dosis innerhalb einer Dosisreihe, die auf eine Anzahl von Produkten oder Anteile davon angewendet wird und bei einem Dosisfestsetzungsverfahren verwendet wird, um die Sterilisationsdosis zu bestimmen oder zu bestätigen

3.1.6

negative Prüfung der Sterilität

Prüfergebnis, bei dem kein feststellbares Keimwachstum aus dem Produkt oder Anteilen davon resultiert, das/die einer Prüfung der Sterilität unterzogen wurde(n)

3.1.7

Verpackungssystem

Kombination aus Sterilbarrieresystem und Schutzverpackung

[ISO/TS 11139:2006, 2.28]

3.1.8

positive Prüfung der Sterilität

Prüfergebnis, bei dem ein feststellbares Keimwachstum aus dem Produkt oder Anteilen davon resultiert, das/die einer Prüfung der Sterilität unterzogen wurde(n)

3.1.9

Probenanteil

SIP, en: sample item portion

definierter Anteil eines Produkts für die Gesundheitsfürsorge, der geprüft wird

3.1.10

Standardverteilung der Resistenz

SDR, en: standard distribution of resistances

Bezugssatz aus Resistenzen bei Mikroorganismen und den entsprechenden Wahrscheinlichkeiten für deren Auftreten

3.1.11

Sterilbarrieresystem

Mindestverpackung, die das Eintreten von Mikroorganismen verhindert und die aseptische Bereitstellung des Produkts am Ort der Verwendung ermöglicht

3.1.12

Sterilitätssicherheitsniveau

SAL, en: Sterility Assurance Level

Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines einzelnen lebensfähigen Mikroorganismus auf einem Produkt nach der Sterilisation

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff SAL ist mit einem quantitativen Wert verknüpft, der im Allgemeinen 10^{-6} oder 10^{-3} beträgt. Aus der Anwendung dieses quantitativen Werts auf die Sicherheit der Sterilität folgt, dass ein SAL von 10^{-6} einen niedrigeren Wert im Vergleich zu 10^{-3} darstellt, jedoch eine größere Sicherheit der Sterilität bedeutet.

[ISO/TS 11139:2006, 2.46]

3.1.13

Sterilisationsdosisüberprüfung

Audit der Sterilisationsdosis

Untersuchung zur Bestätigung der Eignung einer festgelegten Sterilisationsdosis

3.1.14

Prüfung der Sterilität

technischer Arbeitsablauf, der als Teil der Entwicklung, Validierung oder erneuten Qualifizierung durchgeführt wird, um die Anwesenheit oder Abwesenheit lebensfähiger Mikroorganismen auf Produkten oder Anteilen davon nachzuweisen

[ISO/TS 11139:2006, 2.54]

3.1.15

Verifizierungsdosis

Bestrahlungsdosis, für die vorausgesagt wird, dass sie ein zuvor festgelegtes SAL von mindestens 10^{-2} ergibt, und die bei der Festlegung der Sterilisationsdosis verwendet wird

3.2 Abkürzungen

3.2.1

A

Dosis zur Einstellung des Medians der ffp-Dosis nach unten auf die FFP-Dosis

3.2.2

*CD**

Anzahl der erhaltenen Positivergebnisse bei Einzel-Prüfungen der Sterilität an 100 Produkteinheiten, die in einem Dosis-Verifizierungsversuch nach Verfahren 2 bestrahlt wurden

3.2.3

*d**

Dosis, die aus einem Versuch mit abgestuften Dosen an Produkteinheiten abgeleitet wurde, die aus einer gegebenen Produktionscharge entnommen wurden

3.2.4

D^*

anfänglicher Schätzwert der Dosis, die ein SAL von 10^{-2} für die Prüfeinheiten ergibt

Anmerkung 1 zum Begriff: Im Allgemeinen ist dies der Median der drei für ein gegebenes Produkt abgeleiteten d^* -Werte.

3.2.5

D^{**}

endgültiger Schätzwert der Dosis, die ein SAL von 10^{-2} für die Prüfeinheiten ergibt und die für die Berechnung der Sterilisationsdosis verwendet wird

3.2.6

DD^*

höchste in einem Dosis-Verifizierungsversuch nach Verfahren 2 abgegebene Dosis

3.2.7

DS

Schätzwert des D_{10} -Wertes für die Mikroorganismen, die nach der Einwirkung von DD^* auf einem Produkt vorhanden sind

3.2.8

D value

D_{10} value

Zeit oder Dosis, die für die Inaktivierung von 90 % einer Population des Prüf-Mikroorganismus unter festgelegten Bedingungen erforderlich ist

[ISO/TS 11139:2006, 2.11]

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Anwendung dieses Teils von ISO 11137 gilt D_{10} nur für die Bestrahlungsdosis und nicht für die Zeit.

3.2.9

first fraction positive dose

ffp, en: first fraction positive dose

niedrigste Dosis einer Reihe ansteigender Dosen, angewendet auf aus einer gegebenen Produktionscharge entnommene Produkteinheiten, bei der mindestens eine der zugehörigen 20 Prüfungen der Sterilität negativ ist

3.2.10

First Fraction Positive dose

FFP, en: First Fraction Positive dose

Dosis, bei der 19 Positivergebnisse bei den 20 Prüfungen der Sterilität zu erwarten sind, berechnet durch Subtraktion von A vom Median aus drei ffp-Dosen

3.2.11

First No Positive dose

FNP, en: First No Positive dose

Schätzwert der Dosis zur Erzielung eines SAL von 10^{-2} für die Prüfeinheiten, der bei der Berechnung des DS verwendet wird

3.2.12

$VD_{\max}^{15}$

höchste Verifizierungsdosis für eine gegebene Keimbelastung, die der Erzielung eines SAL von 10^{-6} bei einer festgelegten Sterilisationsdosis von 15 kGy entspricht

3.2.13

$VD_{\max}^{25}$

höchste Verifizierungsdosis für eine gegebene Keimbelastung, die der Erzielung eines SAL von 10^{-6} bei einer festgelegten Sterilisationsdosis von 25 kGy entspricht

4 Definition und Aufrechterhaltung von Produktfamilien für die Festsetzung, die Bestätigung und die Überprüfung der Sterilisationsdosis

4.1 Allgemeines

Die Festlegung einer Sterilisationsdosis und die Durchführung von Sterilisationsdosisüberprüfungen sind Tätigkeiten, die Teil der Verfahrensdefinition (siehe ISO 11137-1:2006, Abschnitt 8) und der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Verfahrens (siehe ISO 11137-1:2006, Abschnitt 12) sind. Produkte dürfen für diese Tätigkeiten in Familien zusammengefasst werden; die Grundlage der Definition von Produktfamilien bilden vorwiegend die Anzahl und die Arten der auf dem oder im Produkt vorhandenen Mikroorganismen (die Keimbelastung). Die Art des Mikroorganismus ist ein Hinweis auf dessen Resistenz gegen Bestrahlung. Variablen wie die Dichte und die Konfiguration des Produkts in dessen Verpackungssystem werden bei der Festlegung dieser Produktfamilien nicht berücksichtigt, da sie keine Faktoren sind, die die Keimbelastung beeinflussen.

Bei der Anwendung von Produktfamilien für die Festlegung der Sterilisationsdosis und die Durchführung der Sterilisationsdosisüberprüfungen ist es wichtig die entsprechenden Risiken zu beachten. Ein Beispiel für ein derartiges Risiko besteht in der Abnahme der Fähigkeit zur Feststellung einer unbeabsichtigten Veränderung im Herstellungsverfahren, die die Wirksamkeit der Sterilisation beeinflusst. Weiterhin besteht das Risiko, dass bei der Verwendung eines Einzelprodukts als Repräsentant der Produktfamilie Veränderungen nicht festgestellt werden, die bei anderen Mitgliedern der Produktfamilie auftreten. Das Risiko der verringerten Fähigkeit zur Feststellung von Veränderungen bei anderen Mitgliedern der Produktfamilie sollte bewertet werden, und bevor das Verfahren fortgesetzt wird, sollte ein Plan für die Aufrechterhaltung von Produktfamilien entwickelt und umgesetzt werden.

ANMERKUNG Für eine Anleitung zum Risikomanagement siehe ISO 14971.

4.2 Definition von Produktfamilien

4.2.1 Die Kriterien für die Definition einer Produktfamilie müssen dokumentiert werden. Das Produkt muss gegenüber diesen Kriterien beurteilt werden und die Ähnlichkeiten zwischen den potentiellen Mitgliedern der Produktfamilie müssen berücksichtigt werden. Diese Berücksichtigung muss alle produktbezogenen Variablen umfassen, die sich auf die Keimbelastung auswirken, einschließlich der folgenden, ohne jedoch darauf begrenzt zu sein:

- a) Art und Herkunft der Rohstoffe, einschließlich der möglichen Auswirkung von Rohstoffen, die aus mehr als einer Quelle bezogen werden können;
- b) Produktbestandteile;
- c) Gestaltung und Größe des Produkts;
- d) Herstellungsverfahren;
- e) Ausrüstung für die Herstellung;
- f) Herstellungsumgebung;
- g) Ort der Herstellung.

Die Ergebnisse der Beurteilung und der Überlegungen müssen aufgezeichnet werden (siehe ISO 11137-1:2006, 4.1.2).

4.2.2 Das Produkt darf nur in eine Produktfamilie einbezogen werden, wenn nachgewiesen ist, dass die produktbezogenen Variablen (siehe 4.2.1) ähnlich sind und beherrscht werden.

4.2.3 Um ein Produkt in eine Produktfamilie aufzunehmen, muss nachgewiesen sein, dass die Keimbelastung vergleichbare Anzahlen und Arten von Mikroorganismen umfasst.

4.2.4 Die Aufnahme eines Produkts, das von mehr als einem Herstellungsstandort stammt, in eine Produktfamilie muss besonders begründet und aufgezeichnet werden (siehe ISO 11137-1:2006, 4.1.2). Zu berücksichtigen sind die Auswirkungen folgender Faktoren auf die Keimbelastung:

- a) geographische und/oder klimatische Unterschiede zwischen den Standorten;
- b) mögliche Unterschiede bei der Lenkung der Herstellungsprozesse oder der Umgebung;
- c) die Herkunft der Rohstoffe und der Verfahrenshilfsmittel (z. B. Wasser).

4.3 Bezeichnung eines Produkts als Repräsentant einer Produktfamilie zur Durchführung eines Dosis-Verifizierungsversuchs oder einer Sterilisationsdosisüberprüfung

4.3.1 Das Produkt als Repräsentant einer Produktfamilie

4.3.1.1 Als Grundlage für die Auswahl des Produkts als Repräsentant einer Produktfamilie müssen die Anzahlen und Arten der Mikroorganismen auf dem oder im Produkt angesetzt werden.

4.3.1.2 Eine Produktfamilie muss durch Folgendes repräsentiert werden:

- a) das Hauptprodukt (siehe 4.3.2), oder
- b) ein gleichwertiges Produkt (siehe 4.3.3), oder
- c) ein simuliertes Produkt (siehe 4.3.4).

4.3.1.3 Es muss eine formelle und dokumentierte Beurteilung durchgeführt werden, um zu entscheiden, welches der drei potentiellen repräsentativen Produkte nach 4.3.1.2 geeignet ist. Bei dieser Beurteilung muss Folgendes berücksichtigt werden:

- a) Anzahl der die Keimbelastung darstellenden Mikroorganismen;
- b) Arten der die Keimbelastung darstellenden Mikroorganismen;
- c) Umgebung, in der die Mikroorganismen vorkommen;
- d) Größe des Produkts;
- e) Anzahl der Bestandteile;
- f) Komplexität des Produkts;
- g) Grad der Automatisierung bei der Herstellung;
- h) Herstellungsumgebung.

4.3.2 Hauptprodukt

Ein Mitglied einer Produktfamilie darf nur dann als Hauptprodukt angesehen werden, wenn die Beurteilung (siehe 4.3.1.3) zeigt, dass das Produkt eine Belastung für die Sterilisation darstellt, die größer ist als die durch alle weiteren Mitglieder der Produktfamilie dargestellte Belastung. In einigen Situationen kann es mehrere Produkte innerhalb der Produktfamilie geben, von denen jedes als Hauptprodukt angesehen werden könnte. Unter solchen Umständen darf jedes dieser Produkte als Hauptprodukt ausgewählt werden, um die Produktfamilie zu repräsentieren, wobei entweder a) nach dem Zufallsprinzip oder b) nach einem dokumentierten Verfahren vorgegangen wird, das die verschiedenen Produkte einbezieht, die als Hauptprodukte angesehen werden könnten.

4.3.3 Gleichwertiges Produkt

Eine Gruppe von Produkten darf nur dann als gleichwertig angesehen werden, wenn die Beurteilung (siehe 4.3.1.3) zeigt, dass bei den Mitgliedern der Gruppe jeweils die gleiche Sterilisationsdosis erforderlich ist. Die Auswahl des gleichwertigen Produkts als Repräsentant für die Familie muss entweder a) nach dem Zufallsprinzip oder b) nach einem dokumentierten Verfahren erfolgen, das verschiedene Mitglieder der Produktfamilie einbezieht. Bei der Auswahl des gleichwertigen Produkts als Repräsentant der Produktfamilie sollten der Herstellungsumfang und die Verfügbarkeit des Produkts berücksichtigt werden.

4.3.4 Simuliertes Produkt

Ein simuliertes Produkt darf nur dann eine Produktfamilie repräsentieren, wenn es eine gleichwertige oder größere Belastung für das Sterilisationsverfahren darstellt wie/als die Mitglieder der Produktfamilie. Ein simuliertes Produkt muss auf die gleiche Weise und mit den gleichen Materialien verpackt sein, wie sie für das tatsächliche Produkt verwendet werden.

ANMERKUNG Ein simuliertes Produkt ist nicht für die klinische Anwendung vorgesehen; es wird nur für die Festlegung oder Beibehaltung der Sterilisationsdosis hergestellt.

Bei einem simulierten Produkt darf es sich um Folgendes handeln:

- a) ein dem tatsächlichen Produkt hinsichtlich Werkstoff und Größe ähnliches und vergleichbares Herstellungsverfahren unterzogenes Produkt, z. B. ein Stück des für Implantate verwendeten Werkstoffs, das das gesamte Herstellungsverfahren durchläuft, oder
- b) eine Kombination von Produktbestandteilen innerhalb der Produktfamilie, die typischerweise nicht für die Verwendung zusammengestellt würden, z. B. ein Schlauchsatz mit mehreren Filtern, Klemmen und Absperrhähnen, die Bestandteile anderer Produkte innerhalb der Produktfamilie sind.

4.4 Aufrechterhaltung von Produktfamilien

4.4.1 Periodische Überprüfung

In festgelegten Abständen muss eine Überprüfung durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die Produktfamilien und das für die Repräsentation jeder Produktfamilie verwendete Produkt weiterhin gültig sind. Die Verantwortlichkeit für die Überprüfung des Produkts und/oder der Verfahren, die sich möglicherweise auf die Zugehörigkeit zu den Produktfamilien auswirken, muss sachkundigen Mitarbeitern übertragen werden. Diese Überprüfungen müssen mindestens jährlich durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Überprüfung müssen nach ISO 11137-1:2006, 4.1.2, aufgezeichnet werden.

4.4.2 Veränderungen am Produkt und/oder Herstellungsverfahren

Veränderungen am Produkt wie Rohstoffe (Art und Herkunft), Bestandteile oder Gestaltung des Produkts (einschließlich der Größe) und/oder Veränderungen am Herstellungsverfahren wie Ausrüstung, Umgebung oder Standort müssen nach einem formellen und dokumentierten System der Prüfung von Veränderungen

beurteilt werden. Solche Veränderungen können die Grundlage ändern, auf der die Produktfamilie festgelegt wurde oder auf der die Auswahl eines Produkts zum Repräsentanten der Produktfamilie erfolgte. Wesentliche Veränderungen können die Definition einer neuen Produktfamilie oder die Auswahl eines anderen repräsentativen Produkts erforderlich machen.

4.4.3 Aufzeichnungen

Die Aufzeichnungen zu den Produktfamilien müssen aufbewahrt werden (siehe ISO 11137-1:2006, 4.1.2).

4.5 Auswirkungen des Versagens bei der Festlegung einer Sterilisationsdosis oder bei einer Sterilisationsdosisüberprüfung auf eine Produktfamilie

Im Fall des Versagens bei der Festlegung der Sterilisationsdosis oder bei der Durchführung der Sterilisationsdosisüberprüfung für eine bestimmte Produktfamilie müssen alle Mitglieder dieser Familie als betroffen angesehen werden. Nachfolgetätigkeiten müssen bei allen Produkten innerhalb dieser Produktfamilie angewendet werden.

5 Auswahl und Prüfung von Produkten zur Festlegung der Sterilisationsdosis

5.1 Art des Produkts

5.1.1 Bei dem für die Sterilisation vorgesehenen Produkt kann es sich um Folgendes handeln:

- a) ein einzelnes Produkt für die Gesundheitsfürsorge in dessen Verpackungssystem;
- b) ein Satz von Bauteilen in einem Verpackungssystem, die am Einsatzort zusammengesetzt werden, um das Produkt für die Gesundheitsfürsorge zu bilden, zusammen mit den für die Verwendung des zusammengesetzten Produkts erforderlichen Zubehörteilen;
- c) eine Anzahl identischer Produkte für die Gesundheitsfürsorge in deren Verpackungssystem;
- d) ein Sortiment von verschiedenen Produkten für die Gesundheitsfürsorge, das für eine Behandlung benötigt wird („Kit“).

Die Produkteinheiten für die Festlegung der Sterilisationsdosis müssen Tabelle 1 entsprechen.

Tabelle 1 — Art der Produkteinheiten für die Festlegung der Sterilisationsdosis

Produkttyp	Produkteinheit für die Abschätzung der Keimbelastung und die Versuche mit Dosis-Verifizierung und/oder abgestuften Dosen	Begründung
einzelnes Produkt für die Gesundheitsfürsorge in dessen Verpackungssystem	einzelnes Produkt für die Gesundheitsfürsorge	Jedes Produkt für die Gesundheitsfürsorge wird in der klinischen Praxis unabhängig von den anderen Produkten verwendet
Satz von Bauteilen in einem Verpackungssystem	Kombination aller Bauteile des Produkts	Die Bauteile werden zum Produkt zusammengestellt und gemeinsam in der klinischen Praxis verwendet

Produkttyp	Produkteinheit für die Abschätzung der Keimbelastung und die Versuche mit Dosis-Verifizierung und/oder abgestuften Dosen	Begründung
Anzahl identischer Produkte für die Gesundheitsfürsorge in deren Verpackungssystem	einzelnes aus dem Verpackungssystem entnommenes Produkt für die Gesundheitsfürsorge	Jedes Produkt für die Gesundheitsfürsorge wird in der klinischen Praxis unabhängig von den anderen Produkten verwendet; das SAL eines einzelnen Produkts für die Gesundheitsfürsorge innerhalb des Verpackungssystems entspricht dem ausgewählten SAL, obgleich das das Verpackungssystem betreffende gesamte SAL höher sein kann
Kit von Produkten für die Gesundheitsfürsorge, die für eine Behandlung benötigt werden ^a	jede Art von Produkten für die Gesundheitsfürsorge, die in dem Kit enthalten sind	Jedes Produkt für die Gesundheitsfürsorge wird in der klinischen Praxis unabhängig von den anderen Produkten verwendet
ANMERKUNG 1 Für eine Anleitung zur Verwendung von SIPs für die in 5.1.1 b) charakterisierten Produkte siehe 5.2. ANMERKUNG 2 Für eine Anleitung zur Verwendung von Produktfamilien für die in 5.1.1 d) charakterisierten Produkte siehe Abschnitt 4.		
^a Bei der Dosisfestlegung wird die Sterilisationsdosis auf der Grundlage des Produkts für die Gesundheitsfürsorge gewählt, das die höchste Sterilisationsdosis erfordert.		

5.1.2 Falls bei einem Produkt Sterilität nur für einen Teil des Produkts beansprucht wird, kann die Sterilisationsdosis nur auf der Grundlage dieses Teils ermittelt werden.

BEISPIEL Falls der Anspruch auf Sterilität des Produkts nach Kennzeichnung sich nur auf den Flüssigkeitsweg bezieht, kann die Sterilisationsdosis auf der Grundlage der Bestimmungen der Keimbelastung und der Ergebnisse der Prüfungen der Sterilität festgelegt werden, die am Flüssigkeitsweg durchgeführt wurden.

5.2 Probenanteil (SIP)

5.2.1 Bei Produkten mit einer durchschnittlichen Keimbelastung von mindestens 1,0 sollte, wenn praktisch umsetzbar, ein vollständiges Produkt (SIP gleich 1,0) für die Prüfung nach Tabelle 1 verwendet werden. Wenn die Verwendung eines vollständigen Produkts nicht durchführbar ist, darf an dessen Stelle ein ausgewählter Produktanteil (SIP) genutzt werden. Der SIP sollte einen so großen Anteil der Produkteinheit darstellen wie praktisch umsetzbar und sollte eine Größe aufweisen, die bei der Prüfung gehandhabt werden kann.

5.2.2 Bei Produkten mit einer durchschnittlichen Keimbelastung von höchstens 0,9 muss ein vollständiges Produkt (SIP gleich 1,0) für die Prüfung nach Tabelle 1 verwendet werden.

5.2.3 Wenn die Keimbelastung auf dem und/oder im Produkt gleichmäßig verteilt ist, darf der SIP aus einem beliebigen Anteil des Produkts ausgewählt werden. Wenn die Keimbelastung nicht gleichmäßig verteilt ist, muss der SIP entweder aus a) nach dem Zufallsprinzip ausgewählten Anteilen des Produkts bestehen, die proportional jeden der Werkstoffe repräsentieren, aus denen das Produkt hergestellt ist, oder b) aus dem Anteil des Produkts ausgewählt werden, der als die größte Belastung für den Sterilisationsprozess angesehen wird.

Der Wert des SIP kann auf der Grundlage von Länge, Masse, Volumen oder Oberfläche berechnet werden (für Beispiele siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 — Beispiele für die Berechnung des SIP

Grundlage für den SIP	Produkt
Länge	Schläuche (gleichbleibender Durchmesser) Verbandrollen
Masse	Puder Kittel
Volumen	Flüssigkeiten
Oberfläche	Operationsabdecktücher Schläuche (wechselnder Durchmesser)

5.2.4 Die Herstellung und Verpackung eines SIP muss unter Bedingungen durchgeführt werden, die die Veränderungen an der Keimbelastung auf ein Mindestmaß herabsetzen. Die Herstellung von SIPs sollte unter gelenkten Umgebungsbedingungen erfolgen und, wann immer es möglich ist, sollten die Verpackungsmaterialien denen gleichwertig sein, die für das Fertigprodukt verwendet werden.

5.2.5 Die Angemessenheit des ausgewählten SIP muss nachgewiesen werden. Die Keimbelastung des SIP muss so sein, dass entweder mindestens 17 der 20 nicht bestrahlten SIPs positive Prüfungen der Sterilität ergeben oder bei mindestens 85 % von 20 oder mehr SIPs eine Keimbelastung von eins oder mehr erhalten wird. Wenn keines dieser Kriterien erfüllt wird, muss ein anderer SIP als der ursprünglich untersuchte verwendet werden, der eines der vorstehend genannten Kriterien erfüllt. Wenn ein vollständiges Produkt geprüft wird ($SIP = 1,0$), treffen die vorstehend festgelegten Kriterien nicht zu.

5.2.6 Für die Durchführung der Prüfungen der Sterilität mit dem Dosis-Verifizierungsversuch sollte derselbe Probenanteil (SIP) gewählt werden, der für die Bestimmung der Keimbelastung zur Bestimmung der Verifizierungsdosis verwendet wurde.

ANMERKUNG Wird für die Durchführung der Prüfungen der Sterilität ein anderer Probenanteil (SIP) genutzt als bei der Bestimmung der Keimbelastung, sollte bei der Bestimmung der Verifizierungs- und der Sterilisationsdosis vorsichtig vorgegangen werden.

5.3 Art der Probenahme

5.3.1 Das Produkt für die Festlegung oder die Überprüfung der Sterilisationsdosis muss für das Produkt repräsentativ sein, das Routine-Bearbeitungsverfahren und -bedingungen durchläuft. Jede für eine Bestimmung der Keimbelastung oder die Durchführung einer Prüfung der Sterilität verwendete Produkteinheit sollte aus einem gesonderten Verpackungssystem entnommen werden.

5.3.2 Der Zeitraum zwischen der Entnahme des Produkts aus der Produktion und der Durchführung des Dosis-Verifizierungsversuchs sollte den Zeitraum zwischen dem Abschluss des letzten Herstellungsschritts und der Sterilisation des Produkts widerspiegeln. Produkteinheiten dürfen unter der Voraussetzung aus einem während des Herstellungsverfahrens zurückgewiesenen Produkt ausgewählt werden, dass sie der gleichen Bearbeitung und den gleichen Bedingungen unterworfen waren wie die übrige Produktion.

5.4 Mikrobiologische Untersuchung

5.4.1 Bestimmungen der Keimbelastung und Prüfungen der Sterilität müssen nach ISO 11737-1 bzw. ISO 11737-2 durchgeführt werden.

Soja-Casein-Pepton-Bouillon bei einer Bebrütungstemperatur von $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ und einer Bebrütungsdauer von 14 Tagen wird im Allgemeinen empfohlen, wenn für die Durchführung von Prüfungen der Sterilität ein einziges Medium verwendet wird. Wenn Grund zu der Annahme besteht, dass dieses Medium und diese Temperatur das Wachstum vorhandener Mikroorganismen nicht fördern, sollten andere geeignete Medien und Bebrütungsbedingungen angewendet werden (siehe Literaturhinweise [9], [12] und [14]).

Behandlungen vor der Bestrahlung sind nicht annehmbar, wenn sie die Größenordnung der Keimbelastung oder deren Ansprechen auf die Strahlung verändern (d. h. Behandlungen, die die chemische Umgebung in der Nähe der Mikroorganismen verändern, typischerweise der Sauerstoffpartialdruck). Wann immer dies für einen Dosis-Verifizierungsversuch praktisch durchführbar ist, sollte das Produkt in seiner ursprünglichen Form und seinem Verpackungssystem bestrahlt werden. Um jedoch bei der Prüfung der Sterilität die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse zu verringern, darf ein Produkt vor der Bestrahlung auseinander genommen und neu verpackt werden. Die Materialien für die Neuverpackung von Produkten für die Bestrahlung müssen in der Lage sein, den abgegebenen Dosen und der nachfolgenden Handhabung standzuhalten, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Kontamination auf ein Mindestmaß herabgesetzt wird.

5.4.2 Die Bestimmung der Keimbelastung muss an einem Produkt durchgeführt werden, das dem Verpackungsverfahren unterzogen wurde.

ANMERKUNG Im Allgemeinen ist es ausreichend, eine Bestimmung der Keimbelastung an einem Produkt nach dessen Entnahme aus dem Verpackungssystem durchzuführen und das Verpackungssystem von der Bestimmung auszunehmen.

5.5 Bestrahlung

5.5.1 Die Bestrahlung von Produkten zur Festlegung der Sterilisationsdosis muss in einer Bestrahlungsanlage durchgeführt werden, die die Abnahmebeurteilung, die Funktionsbeurteilung und die Leistungsbeurteilung nach ISO 11137-1 durchlaufen hat.

5.5.2 Die Dosismessungen und die Anwendung von Strahlenquellen müssen nach ISO 11137-1 erfolgen.

5.5.3 Für die Durchführung eines Dosis-Verifizierungsversuchs oder eines Versuchs mit abgestuften Dosen müssen ausreichend Bestimmungen der Dosisverteilungen erfolgen, um die an das Produkt abgegebene höchste und niedrigste Dosis feststellen zu können.

ANMERKUNG Für eine Anleitung zu dosimetrischen Aspekten der Strahlensterilisation siehe ISO 11137-3.

6 Verfahren der Dosisfestlegung

6.1 Wenn eine Sterilisationsdosis nach ISO 11137-1:2006, 8.2.2 a) (produktspezifische Sterilisationsdosis), festgelegt wird, muss sie nach einem der folgenden Verfahren festgesetzt werden:

- a) Verfahren 1 für mehrere und einzelne Chargen (siehe Abschnitt 7),
- b) Verfahren 2A und 2B (siehe Abschnitt 8), oder
- c) ein Verfahren, das eine Sicherheit hinsichtlich der Erzielung der festgelegten Anforderungen an die Sterilität liefert, die der unter a) oder b) angegebenen Sicherheit gleichwertig ist.

6.2 Wenn eine Sterilisationsdosis von 25 kGy nach ISO 11137-1:2006, 8.2.2 b) (Dosisbestätigung), festgelegt wird, muss sie durch eines der folgenden Verfahren bestätigt werden:

- a) Verfahren $VD_{\max}^{25}$ (siehe 9.2 und 9.3) für ein Produkt mit einer durchschnittlichen Keimbelastung von höchstens 1 000,
- b) Verfahren 1 (siehe Abschnitt 7) unter Anwendung der abgeleiteten Sterilisationsdosis mit einem Wert von höchstens 25 kGy und bei Erzielung eines SAL von höchstens 10^{-6} ,
- c) Verfahren 2 (siehe Abschnitt 8) unter Anwendung der abgeleiteten Sterilisationsdosis mit einem Wert von höchstens 25 kGy und bei Erzielung eines SAL von 10^{-6} ,
- d) ein Verfahren, das bei der Erzielung eines SAL von höchstens 10^{-6} eine Sicherheit liefert, die der unter a), b), oder c) angegebenen Sicherheit gleichwertig ist.

6.3 Wenn eine Sterilisationsdosis von 15 kGy nach ISO 11137-1:2006, 8.2.2 b) (Dosisbestätigung), festgelegt wird, muss sie durch eines der folgenden Verfahren bestätigt werden:

- a) Verfahren $VD_{\max}^{15}$ (siehe 9.4 und 9.5) für ein Produkt mit einer durchschnittlichen Keimbelastung von höchstens 1,5;
- b) Verfahren 1 (siehe Abschnitt 7) unter Anwendung der abgeleiteten Sterilisationsdosis mit einem Wert von höchstens 15 kGy und bei Erzielung eines SAL von höchstens 10^{-6} ,
- c) Verfahren 2 (siehe Abschnitt 8) unter Anwendung der abgeleiteten Sterilisationsdosis mit einem Wert von höchstens 15 kGy und bei Erzielung eines SAL von 10^{-6} ,
- d) ein Verfahren, das bei der Erzielung eines SAL von höchstens 10^{-6} eine Sicherheit liefert, die der unter a), b), oder c) angegebenen Sicherheit gleichwertig ist.

A1 6.4 Wenn eine Sterilisationsdosis von 17,5 kGy, 20 kGy, 22,5 kGy, 27,5 kGy, 30 kGy, 32,5 kGy oder 35 kGy festgelegt wird, muss sie durch eines der folgenden Verfahren bestätigt werden:

- a) $VD_{\max}^{SD}$ -Verfahren der ISO 13004:20—;
- b) Verfahren 1 (siehe Abschnitt 7) unter Anwendung der abgeleiteten Sterilisationsdosis mit einem Wert von höchstens der gewählten Sterilisationsdosis und bei Erzielung eines SAL von höchstens 10^{-6} ;
- c) Verfahren 2 (siehe Abschnitt 8) unter Anwendung der abgeleiteten Sterilisationsdosis mit einem Wert von höchstens der gewählten Sterilisationsdosis und bei Erzielung eines SAL von 10^{-6} ; oder
- d) ein Verfahren, das bei der Erzielung eines SAL von höchstens 10^{-6} eine Sicherheit liefert, die der unter a), b) oder c) angegebenen Sicherheit gleichwertig ist. **A1**

7 Verfahren 1: Dosisfestsetzung unter Verwendung der Information zur Keimbelastung

7.1 Begründung

Dieses Verfahren zur Festlegung einer Sterilisationsdosis hängt vom experimentellen Nachweis ab, dass die Resistenz der Keimbelastung gegenüber der Strahlung höchstens der einer Keimpopulation entspricht, die eine Standardverteilung der Resistenz (SDR) aufweist.

Für die SDR wurde eine begründete Auswahl getroffen. Die SDR legt Resistenzen von Mikroorganismen als D_{10} -Werte und Wahrscheinlichkeit für deren Auftreten in der Gesamtpopulation fest (siehe Tabelle 3). Mit Computerverfahren wurden die Einzeldosen berechnet, die zur Erzielung eines SAL von 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} und 10^{-6} bei ansteigendem Niveau der durchschnittlichen Keimbelastung mit der SDR erforderlich sind. Die berechneten Dosiswerte für gegebene durchschnittliche Keimbelastungen sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 zusammengefasst.

ANMERKUNG ISO 11137:1995, Tabelle B.1, in der Verifizierungs- und Sterilisationsdosen für Verfahren 1 angegeben sind, wurde unter Verwendung regelmäßig ansteigender Dosen zusammengestellt, sodass sich entsprechend ansteigende Werte der durchschnittlichen Keimbelastung ergaben. Die Dosisanstiegsstufe betrug 0,1 kGy, und die Werte der durchschnittlichen Keimbelastung nahmen unregelmäßig zu und ergaben sowohl ganze als auch Bruchzahlen (d. h. 104; 112,6; 121,9; 131,9 usw.). Um die Tabelle zu verbessern und sie leichter anwendbar und auswertbar zu machen, werden die Werte der durchschnittlichen Keimbelastung in Tabelle 5 dieses Teils von ISO 11137 als regelmäßig ansteigende ganze Zahlen angegeben. Der stufenweise Anstieg der Werte der Keimbelastung wurde so gewählt, dass sich Anstiegsstufen der Verifizierungsdosis von etwa 0,1 kGy ergeben, wobei die Verifizierungsdosen auf eine Dezimalstelle gerundet sind. Regelmäßige Anstiege der Werte der durchschnittlichen Keimbelastung wurden in vergleichbarer Weise in Tabelle 6 aufgenommen.

Tabelle 3 — In Verfahren 1 verwendete Standardverteilung der Resistenz (SDR) (siehe Literaturhinweis [10])

D_{10} kGy	1,0	1,5	2,0	2,5	2,8	3,1	3,4	3,7	4,0	4,2
Wahrscheinlichkeit %	65,487	22,493	6,302	3,179	1,213	0,786	0,350	0,111	0,072	0,007

In der Praxis wird die durchschnittliche Keimbelastung bestimmt. Die Dosis, die bei dieser durchschnittlichen Keimbelastung ein SAL von 10^{-2} ergibt, wird aus Tabelle 5 oder Tabelle 6 abgelesen. Diese Dosis wird als Verifizierungsdosis bezeichnet und repräsentiert die Dosis, die eine Keimpopulation mit der SDR so weit verringert, dass sich ein SAL von 10^{-2} ergibt. Einhundert Produkteinheiten werden dann der gewählten Verifizierungsdosis ausgesetzt und einzeln einer Prüfung der Sterilität unterzogen. Wenn diese 100 Prüfungen nicht mehr als zwei positive Prüfungen ergeben, wird Tabelle 5 oder Tabelle 6 erneut entsprechend der durchschnittlichen Keimbelastung herangezogen, um die Sterilisationsdosis für jegliches gewünschte SAL zu liefern.

Die Begründung für die Zulassung von zwei Positivbefunden beruht auf der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens von Positivbefunden mit einem Durchschnitt von einem Positivbefund einer Poisson-Verteilung folgen. Bei dieser Verteilung besteht eine Wahrscheinlichkeit von 92 %, dass null, ein oder zwei Positivbefunde auftreten (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 — Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Positivergebnissen mit einem Durchschnitt von Eins, verteilt nach der Poisson-Verteilung

Anzahl Positivbefunde	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Wahrscheinlichkeit %	36,6	37,0	18,5	6,1	1,5	0,3	0,05	0,006	0,000 7

7.2 Vorgehensweise für Verfahren 1 bei Produkten mit einer durchschnittlichen Keimbelastung von mindestens 1,0 aus mehreren Produktionschargen

7.2.1 Allgemeines

Bei Anwendung von Verfahren 1 müssen die nachfolgenden sechs Schritte angewendet werden.

ANMERKUNG Für ein Anwendungsbeispiel siehe 11.1.

7.2.2 Schritt 1: Auswahl des SAL und Gewinnung von Produktproben

7.2.2.1 Das SAL für die vorgesehene Anwendung des Produkts aufzeichnen.

7.2.2.2 10 Produkteinheiten aus jeder von drei voneinander unabhängigen Produktionschargen nach 5.1, 5.2 und 5.3 auswählen.

ANMERKUNG Um die Angemessenheit eines SIP von weniger als 1,0 zu validieren, sind möglicherweise weitere Produkte erforderlich (siehe 5.2.5).

7.2.3 Schritt 2: Bestimmung der durchschnittlichen Keimbelastung

7.2.3.1 Entscheiden, ob bei der Bestimmung der Keimbelastung ein Korrekturfaktor anzuwenden ist.

ANMERKUNG In ISO 11137-1 wird zur Kompensation der unvollständigen Entfernung der Mikroorganismen vom Produkt ein Korrekturfaktor angewendet, der sich aus der Validierung der Vorgehensweise zur Bestimmung der Keimbelastung ableitet. Bei der Durchführung der Dosisfestlegung nach Verfahren 1 darf eine Bestimmung der Keimbelastung ohne Anwendung des Korrekturfaktors verwendet werden. Wenn kein Korrekturfaktor angewendet wird, besteht die Gefahr, dass die Keimbelastung unterbewertet wird. Die Nichtanwendung des Korrekturfaktors für die Keimbelastung könnte das Risiko des Versagens des Dosis-Verifizierungsversuchs erhöhen.

7.2.3.2 Die Keimbelastung für jede der ausgewählten Produkteinheiten bestimmen und Folgendes berechnen:

- a) die durchschnittliche Keimbelastung je Produkteinheit für jede der drei Chargen der Produkteinheiten (Chargenmittel der Keimbelastung);
- b) die durchschnittliche Keimbelastung je Produkteinheit für alle ausgewählten Produkteinheiten (Gesamtmittel der Keimbelastung).

ANMERKUNG 1 Die Keimbelastung wird im Allgemeinen an einzelnen Produkteinheiten bestimmt; wenn die Keimbelastung jedoch niedrig ist (z. B. kleiner als 10), ist es zulässig, die 10 Produkteinheiten zur Bestimmung des Chargenmittels der Keimbelastung in einem Pool zusammenzufassen. Diese Anleitung gilt nicht für SIPs; SIPs sollten nicht in einem Pool zusammengefasst werden, stattdessen sollte ein größerer SIP gewählt werden (siehe 5.2.5).

ANMERKUNG 2 Werden bei der Bestimmung der Keimbelastung keine Kolonien beobachtet, wird dies manchmal als unterhalb der Nachweisgrenze liegendes Ergebnis angegeben. Der Einsatz der Nachweisgrenze als Wert für die Keimbelastung bei der Berechnung der durchschnittlichen Keimbelastung kann zu einer Überbewertung führen. Eine derartige Überbewertung kann die Gültigkeit des Dosis-Verifizierungsversuchs beeinträchtigen.

7.2.3.3 Die drei Chargenmittel der Keimbelastung mit dem Gesamtmittel der Keimbelastung vergleichen und ermitteln, ob irgendeines der Chargenmittel der Keimbelastung das Zwei- oder Mehrfache des Gesamtmittels der Keimbelastung beträgt.

7.2.4 Schritt 3: Ermittlung der Verifizierungsdosis

Die Dosis für ein SAL von 10^{-2} unter Verwendung einer der folgenden durchschnittlichen Keimbelastungen aus Tabelle 5 ermitteln:

- a) wenn ein Chargenmittel der Keimbelastung das Zwei- oder Mehrfache des Gesamtmittels der Keimbelastung beträgt, das höchste Chargenmittel der Keimbelastung verwenden, oder
- b) wenn jedes der Chargenmittel der Keimbelastung kleiner als das Zweifache des Gesamtmittels der Keimbelastung ist, das Gesamtmittel der Keimbelastung verwenden.

Wenn die durchschnittliche Keimbelastung nicht in Tabelle 5 angegeben ist, den nächstliegenden Tabellenwert ansetzen, der größer ist als die durchschnittliche Keimbelastung.

Diese Dosis wird als Verifizierungsdosis bezeichnet.

Wenn SIPs bei der Durchführung der Prüfungen der Sterilität verwendet werden sollen, verwende je nach Zutreffen das höchste SIP-Chargenmittel der Keimbelastung oder das SIP-Gesamtmittel der Keimbelastung, um die Verifizierungsdosis zu erhalten.

7.2.5 Schritt 4: Durchführung des Dosis-Verifizierungsversuchs

7.2.5.1 Aus einer einzelnen Produktcharge 100 Produkteinheiten auswählen. Die 100 Produkteinheiten für die Durchführung von Schritt 4 dürfen aus einer der Chargen ausgewählt werden, an denen in Schritt 2 eine Bestimmung der Keimbelastung durchgeführt worden ist, oder aus einer vierten Charge, die unter Bedingungen hergestellt wurde, die für die übliche Produktion repräsentativ sind (siehe 5.3).

7.2.5.2 Diese Produkteinheiten mit der Verifizierungsdosis bestrahlen.

Die an die Produkteinheiten abgegebene Höchstdosis darf die Verifizierungsdosis nicht um mehr als 10 % überschreiten.

Das arithmetische Mittel der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis sollte nicht weniger als 90 % der Verifizierungsdosis betragen.

Die abgegebene Dosis bestimmen (siehe 5.5).

Wenn die an die Produkteinheiten abgegebene Höchstdosis die Verifizierungsdosis um mehr als 10 % überschreitet, muss der Dosis-Verifizierungsversuch wiederholt werden.

Wenn das arithmetische Mittel der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis weniger als 90 % der Verifizierungsdosis beträgt, darf der Dosis-Verifizierungsversuch wiederholt werden. Wenn diese mittlere Dosis weniger als 90 % der Verifizierungsdosis beträgt und bei Durchführung der Prüfungen der Sterilität annehmbare Ergebnisse beobachtet werden (siehe 7.2.6.1), braucht der Dosis-Verifizierungsversuch nicht wiederholt zu werden.

7.2.5.3 Jede bestrahlte Produkteinheit einzeln einer Prüfung der Sterilität (siehe 5.4.1) unterziehen und die Anzahl der positiven Prüfungen der Sterilität aufzeichnen.

7.2.6 Schritt 5: Auswertung der Ergebnisse

7.2.6.1 Wenn bei den 100 durchgeführten Prüfungen nicht mehr als zwei positive Prüfungen der Sterilität vorliegen, die Verifizierung anerkennen.

7.2.6.2 Wenn drei oder mehr positive Prüfungen der Sterilität vorliegen, die Verifizierung nicht anerkennen.

Wenn das Vorliegen dieser positiven Prüfungen der Sterilität auf eine fehlerhafte Durchführung der Bestimmung der Keimbelastung, eine fehlerhafte Durchführung von Prüfungen der Sterilität, eine falsche Abgabe der Verifizierungsdosis oder eine spezifische die Keimbelastung betreffende Ursache zurückgeführt werden kann, eine Korrekturmaßnahme durchführen, und den Dosis-Verifizierungsversuch mit 100 weiteren Produkteinheiten wiederholen. Wenn sich als Folge der Korrekturmaßnahme, die Schätzung der durchschnittlichen Keimbelastungsänderungen ändert, die Verifizierungsdosis (7.2.4) verwenden, die der veränderten durchschnittlichen Keimbelastung entspricht. Wenn die Schätzung der durchschnittlichen Keimbelastung unverändert ist, die gleiche Verifizierungsdosis verwenden, die in dem Versuch eingesetzt worden ist, der nicht anerkannt wurde. Die Ergebnisse der Wiederholung des Dosis-Verifizierungsversuchs nach 7.2.6 auswerten.

Wenn das Vorliegen dieser positiven Prüfungen der Sterilität nicht auf eine fehlerhafte Durchführung der Bestimmung der Keimbelastung, eine fehlerhafte Durchführung von Prüfungen der Sterilität, eine falsche Abgabe der Verifizierungsdosis oder eine spezifische die Keimbelastung betreffende Ursache zurückgeführt werden kann, ist dieses Verfahren der Dosisfestsetzung nicht gültig, und es muss ein alternatives Verfahren zur Festlegung einer Sterilisationsdosis angewendet werden (siehe Abschnitt 6).

7.2.7 Schritt 6: Festlegung der Sterilisationsdosis

7.2.7.1 Wenn das Gesamtprodukt verwendet und die Verifizierung anerkannt wird, die Sterilisationsdosis für das Produkt aus Tabelle 5 entnehmen, indem der Tabellenwert verwendet wird, der der in Schritt 3 angesetzten durchschnittlichen Keimbelastung entspricht. Wenn die durchschnittliche Keimbelastung nicht in Tabelle 5 angegeben ist, den nächstliegenden Tabellenwert ansetzen, der größer ist als die durchschnittliche Keimbelastung, und die Dosis ablesen, die zur Erzielung des gewünschten SAL erforderlich ist.

7.2.7.2 Wenn ein SIP kleiner als 1,0 verwendet und die Verifizierung anerkannt wird, die durchschnittliche Keimbelastung für das Gesamtprodukt berechnen, indem je nach Zutreffen das höchste SIP-Chargenmittel der Keimbelastung oder das SIP-Gesamtmittel der Keimbelastung durch den Wert für den SIP dividiert wird. Die Sterilisationsdosis für das Produkt aus Tabelle 5 entnehmen, indem der Tabellenwert verwendet wird, der der durchschnittlichen Keimbelastung für das gesamte Produkt entspricht. Wenn die durchschnittliche Keimbelastung nicht in Tabelle 5 angegeben ist, den nächstliegenden Tabellenwert ansetzen, der größer ist als die durchschnittliche Keimbelastung für das gesamte Produkt, und die Dosis ablesen, die zur Erzielung des gewünschten SAL erforderlich ist.

Tabelle 5 — Erforderliche Bestrahlungsdosis (kGy) zur Erzielung eines gegebenen SAL bei einer durchschnittlichen Keimbelastung von mindestens 1,0 mit einer Standardverteilung der Resistenz

Durchschnittliche Keimbelastung	Sterilitätssicherheitsniveau SAL				
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
1,0	3,0	5,2	8,0	11,0	14,2
1,5	3,3	5,7	8,5	11,5	14,8
2,0	3,6	6,0	8,8	11,9	15,2
2,5	3,8	6,3	9,1	12,2	15,6
3,0	4,0	6,5	9,4	12,5	15,8
3,5	4,1	6,7	9,6	12,7	16,1
4,0	4,3	6,8	9,7	12,9	16,2
4,5	4,4	7,0	9,9	13,1	16,4
5,0	4,5	7,1	10,0	13,2	16,6
5,5	4,6	7,2	10,2	13,4	16,7
6,0	4,7	7,3	10,3	13,5	16,9
6,5	4,8	7,4	10,4	13,6	17,0

Durchschnittliche Keimbelastung	Sterilitätssicherheitsniveau SAL				
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
7,0	4,8	7,5	10,5	13,7	17,1
7,5	4,9	7,6	10,6	13,8	17,2
8,0	5,0	7,7	10,7	13,9	17,3
8,5	5,1	7,8	10,8	14,0	17,4
9,0	5,1	7,8	10,8	14,1	17,5
9,5	5,2	7,9	10,9	14,1	17,6
10	5,2	8,0	11,0	14,2	17,6
11	5,3	8,1	11,1	14,3	17,8
12	5,4	8,2	11,2	14,5	17,9
13	5,5	8,3	11,3	14,6	18,0
14	5,6	8,4	11,4	14,7	18,1
15	5,7	8,5	11,5	14,8	18,2

Durchschnittliche Keimbelastung	Sterilitätssicherheitsniveau SAL				
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
16	5,8	8,5	11,6	14,9	18,3
17	5,8	8,6	11,7	15,0	18,4
18	5,9	8,7	11,8	15,1	18,5
19	5,9	8,8	11,9	15,1	18,6
20	6,0	8,8	11,9	15,2	18,7
22	6,1	9,0	12,1	15,4	18,8
24	6,2	9,1	12,2	15,5	19,0
26	6,3	9,2	12,3	15,6	19,1
28	6,4	9,3	12,4	15,7	19,2
30	6,5	9,4	12,5	15,8	19,3
32	6,6	9,4	12,6	15,9	19,4
34	6,6	9,5	12,7	16,0	19,5
36	6,7	9,6	12,8	16,1	19,6
38	6,8	9,7	12,8	16,2	19,7
40	6,8	9,7	12,9	16,2	19,8
42	6,9	9,8	13,0	16,3	19,8
44	6,9	9,9	13,0	16,4	19,9
46	7,0	9,9	13,1	16,5	20,0
48	7,0	10,0	13,2	16,5	20,0
50	7,1	10,0	13,2	16,6	20,1
55	7,2	10,2	13,4	16,7	20,3
60	7,3	10,3	13,5	16,9	20,4
65	7,4	10,4	13,6	17,0	20,5
70	7,5	10,5	13,7	17,1	20,6
75	7,6	10,6	13,8	17,2	20,7
80	7,7	10,7	13,9	17,3	20,8
85	7,7	10,8	14,0	17,4	20,9
90	7,8	10,8	14,1	17,5	21,0
95	7,9	10,9	14,1	17,5	21,1
100	8,0	11,0	14,2	17,6	21,2
110	8,1	11,1	14,3	17,8	21,3
120	8,2	11,2	14,5	17,9	21,5
130	8,3	11,3	14,6	18,0	21,6
140	8,4	11,4	14,7	18,1	21,7
150	8,5	11,5	14,8	18,2	21,8
160	8,5	11,6	14,9	18,3	21,9
170	8,6	11,7	15,0	18,4	22,0
180	8,7	11,8	15,1	18,5	22,1
190	8,8	11,9	15,1	18,6	22,2
200	8,8	11,9	15,2	18,7	22,3
220	9,0	12,1	15,4	18,8	22,4
240	9,1	12,2	15,5	19,0	22,6
260	9,2	12,3	15,6	19,1	22,7
280	9,3	12,4	15,7	19,2	22,8
300	9,4	12,5	15,8	19,3	22,9
325	9,5	12,6	15,9	19,4	23,1

Durchschnittliche Keimbelastung	Sterilitätssicherheitsniveau SAL				
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
350	9,6	12,7	16,0	19,5	23,2
375	9,7	12,8	16,2	19,7	23,3

Tabelle 5 (fortgesetzt)

Durchschnittliche Keimbelastung	Sterilitätssicherheitsniveau SAL				
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
400	9,7	12,9	16,2	19,8	23,4
425	9,8	13,0	16,3	19,8	23,5
450	9,9	13,1	16,4	19,9	23,6
475	10,0	13,1	16,5	20,0	23,7
500	10,0	13,2	16,6	20,1	23,7
525	10,1	13,3	16,7	20,2	23,8
550	10,2	13,4	16,7	20,3	23,9
575	10,2	13,4	16,8	20,3	24,0
600	10,3	13,5	16,9	20,4	24,0
650	10,4	13,6	17,0	20,5	24,2
700	10,5	13,7	17,1	20,6	24,3
750	10,6	13,8	17,2	20,7	24,4
800	10,7	13,9	17,3	20,8	24,5
850	10,8	14,0	17,4	20,9	24,6
900	10,8	14,1	17,5	21,0	24,7
950	10,9	14,1	17,5	21,1	24,8
1 000	11,0	14,2	17,6	21,2	24,9
1 050	11,0	14,3	17,7	21,3	24,9
1 100	11,1	14,4	17,8	21,3	25,0
1 150	11,2	14,4	17,8	21,4	25,1
1 200	11,2	14,5	17,9	21,5	25,2
1 250	11,3	14,5	18,0	21,5	25,2
1 300	11,3	14,6	18,0	21,6	25,3
1 350	11,4	14,6	18,1	21,7	25,3
1 400	11,4	14,7	18,1	21,7	25,4
1 450	11,5	14,8	18,2	21,8	25,5
1 500	11,5	14,8	18,2	21,8	25,5
1 550	11,6	14,9	18,3	21,9	25,6
1 600	11,6	14,9	18,3	21,9	25,6
1 650	11,7	14,9	18,4	22,0	25,7
1 700	11,7	15,0	18,4	22,0	25,7
1 750	11,7	15,0	18,5	22,1	25,8
1 800	11,8	15,1	18,5	22,1	25,8
1 850	11,8	15,1	18,6	22,2	25,9
1 900	11,9	15,1	18,6	22,2	25,9
1 950	11,9	15,2	18,6	22,2	25,9
2 000	11,9	15,2	18,7	22,3	26,0