

DIN EN ISO 13004



ICS 11.080.01

Ersatz für
DIN CEN ISO/TS 13004
(DIN SPEC 13223):2014-10

**Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge –
Strahlen –**

Bestätigung der gewählten Sterilisationsdosis: Methode

$VD_{\max}^{SD}$ (ISO 13004:2022);

Deutsche Fassung EN ISO 13004:2023

Sterilization of health care products –

Radiation –

Substantiation of selected sterilization dose: Method $VD_{\max}^{SD}$ (ISO 13004:2022);

German version EN ISO 13004:2023

Stérilisation des produits de santé –

Irradiation –

Justification de la dose stérilisante choisie: Méthode $DV_{\max}^{DS}$ (ISO 13004:2022);

Version allemande EN ISO 13004:2023

Gesamtumfang 74 Seiten

DIN-Normenausschuss Gesundheitstechnologien (NAGesuTech)

Nationales Vorwort

Der Text von ISO 13004:2022 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und vom Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ als EN ISO 13004:2023 übernommen, dessen Sekretariat von BSI (Vereinigtes Königreich) gehalten wird.

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

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

ISO 11137-1:2006	siehe	DIN EN ISO 11137-1:2020-04
ISO 11137-2:2013	siehe	DIN EN ISO 11137-2:2023-08
ISO 11137-3	siehe	DIN EN ISO 11137-3
ISO 11139:2018	siehe	DIN EN ISO 11139:2019-05
ISO 11737-1:2018	siehe	DIN EN ISO 11737-1:2021-10
ISO 11737-2	siehe	DIN EN ISO 11737-2

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 CEN ISO/TS 13004:2014-10 (DIN SPEC 13223) wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) es wird eine Anleitung zur Bestimmung eines SIP für lose Materialien wie Pulver, Flüssigkeiten und Gele gegeben;
- b) 5.3.3 und 5.3.4 wurden zur Anpassung an die Wortwahl in ISO 11137-2 neu formuliert;
- c) die Anmerkung in 5.4.1 wurde entfernt;
- d) 7.2 wurde durch eine Verweisung auf Anforderungen in ISO 11137-1 ersetzt;
- e) es wurden Hinweise dazu hinzugefügt, wann die Sterilisationsdosis aufgrund von Veränderungen der mikrobiologischen Belastung erneut bestätigt werden muss;
- f) redaktionelle Überarbeitung des Dokuments.

Frühere Ausgaben

DIN CEN ISO/TS 13004: 2014-10 (DIN SPEC 13223)

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 11137-2:2023-08, *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*

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

DIN EN ISO 11139:2019-05, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Vokabular, das bei der Sterilisation und zugehöriger Ausrüstung sowie in Prozessnormen verwendet wird (ISO 11139:2018); Deutsche und Englische Fassung EN ISO 11139:2018*

DIN EN ISO 11737-1:2021-10, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Mikrobiologische Verfahren — Teil 1: Bestimmung der Population von Mikroorganismen auf Produkten (ISO 11737-1:2018 + Amd 1:2021); Deutsche Fassung EN ISO 11737-1:2018 + A1:2021*

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*

– Leerseite –

Deutsche Fassung

Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge —
Strahlen —
Bestätigung der gewählten Sterilisationsdosis:
Methode $VD_{\max}^{SD}$ (ISO 13004:2022)

Sterilization of health care products —
Radiation —
Substantiation of selected sterilization dose:
Method $VD_{\max}^{SD}$ (ISO 13004:2022)

Stérilisation des produits de santé —
Irradiation —
Justification de la dose stérilisante choisie:
Méthode $DV_{\max}^{DS}$ (ISO 13004:2022)

Diese Europäische Norm wurde vom CEN am 26. Juni 2023 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
Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	8
3 Begriffe	8
4 Definition und Aufrechterhaltung von Produktfamilien für die Bestätigung von Sterilisationsdosen und die Sterilisationsdosisüberprüfung	13
4.1 Allgemeines	13
4.2 Definition von Produktfamilien	13
4.3 Festlegung eines Produkts als Repräsentant einer Produktfamilie	14
4.3.1 Produkt, das eine Produktfamilie repräsentiert	14
4.3.2 Masterprodukt	15
4.3.3 Gleichwertiges Produkt	15
4.3.4 Nachgebildetes Produkt	15
4.4 Aufrechterhaltung von Produktfamilien	15
4.4.1 Periodische Überprüfung	15
4.4.2 Änderungen am Produkt und/oder am Herstellungsverfahren	16
4.4.3 Aufzeichnungen	16
4.5 Folgen des Fehlschlagens der Bestätigung der Sterilisationsdosis oder der Sterilisationsdosisüberprüfung	16
5 Auswahl und Prüfung des Produkts für die Bestätigung und die Überprüfung einer ausgewählten Sterilisationsdosis	16
5.1 Art des Produkts	16
5.2 Probenanteil (SIP)	17
5.3 Vorgehensweise bei der Probenahme	19
5.4 Mikrobiologische Prüfung	19
5.5 Bestrahlung	19
6 Methode VD_{max}^{SD} — Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis von 17,5 kGy, 20 kGy, 22,5 kGy, 27,5 kGy, 30 kGy, 32,5 kGy oder 35 kGy	20
6.1 Hintergrund	20
6.2 Vorgehensweise bei Methode VD_{max}^{SD} im Fall von mehreren Produktionschargen	21
6.2.1 Allgemeines	21
6.2.2 Schritt 1: Gewinnung von Produktproben	21
6.2.3 Schritt 2: Bestimmung der durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung	21
6.2.4 Schritt 3: Ermittlung der ausgewählten Sterilisationsdosis	22
6.2.5 Schritt 4: Ermittlung von VD_{max}^{SD}	23
6.2.6 Schritt 5: Durchführung des Versuchs mit der Verifizierungsdosis	24
6.2.7 Schritt 6: Auswertung der Ergebnisse	24
6.2.8 Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis	25
6.3 Vorgehensweise bei Methode VD_{max}^{SD} im Fall einer einzelnen Produktionscharge	26
6.3.1 Hintergrund	26
6.3.2 Allgemeines	26
6.3.3 Schritt 1: Gewinnung von Produktproben	27
6.3.4 Schritt 2: Bestimmung der durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung	27
6.3.5 Schritt 3: Ermittlung der ausgewählten Sterilisationsdosis	27
6.3.6 Schritt 4: Ermittlung von VD_{max}^{SD}	28
6.3.7 Schritt 5: Durchführung des Versuchs mit der Verifizierungsdosis	28
6.3.8 Schritt 6: Auswertung der Ergebnisse	29
6.3.9 Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis	29

7	Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Verfahrens	31
7.1	Allgemeines	31
7.2	Häufigkeit der Bestimmung der mikrobiologischen Belastung	31
7.3	Sterilisationsdosisüberprüfung	31
7.3.1	Häufigkeit	31
7.3.2	Ergebnis	31
7.3.3	Verfahren zur Überprüfung einer nach Methode VD_{max}^{SD} bestätigten Sterilisationsdosis	31
7.3.4	Fehlschlagen einer Sterilisationsdosisüberprüfung	35
8	Tabellen mit Werten für den SIP	36
9	Praxisbeispiele	65
9.1	Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis von 17,5 kGy (SIP kleiner 1,0)	65
9.2	Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis von 30 kGy (SIP gleich 1,0)	66
9.3	Sterilisationsdosisüberprüfung für eine Sterilisationsdosis, bestätigt nach	67
9.4	Methode $VD_{max}^{22,5}$	67
	Literaturhinweise	70

Tabellen

Tabelle 1 — Art der Produkteinheiten für die Bestätigung der Sterilisationsdosis und die Sterilisationsdosisüberprüfung	17
Tabelle 2 — Beispiele für die Berechnung des SIP	18
Tabelle 3 — Höchstwert der durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung für die Auswahl einer vorgegebenen Sterilisationsdosis	22
Tabelle 4 — Tabelle in Abschnitt 8, die der ausgewählten Sterilisationsdosis entspricht	23
Tabelle 5 — Ausgewählte Sterilisationsdosis von 17,5 kGy, für die der Höchstwert der durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung 9,0 beträgt	36
Tabelle 6 — Ausgewählte Sterilisationsdosis von 20 kGy, für die der Höchstwert der durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung 45 beträgt	37
Tabelle 7 — Ausgewählte Sterilisationsdosis von 22,5 kGy, für die der Höchstwert der durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung 220 beträgt	39
Tabelle 8 — Ausgewählte Sterilisationsdosis von 27,5 kGy, für die der Höchstwert der durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung 5 000 beträgt	42
Tabelle 9 — Ausgewählte Sterilisationsdosis von 30 kGy, für die der Höchstwert der durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung 23 000 beträgt	46
Tabelle 10 — Ausgewählte Sterilisationsdosis von 32,5 kGy, für die der Höchstwert der durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung 100 000 beträgt	52
Tabelle 11 — Ausgewählte Sterilisationsdosis von 35 kGy, für die der Höchstwert der durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung 440 000 beträgt	58
Tabelle 12 — Bestätigung nach Methode $VD_{max}^{17,5}$ (SIP kleiner 1,0)	65
Tabelle 13 — Bestätigung nach Methode VD_{max}^{30} (SIP gleich 1,0)	66
Tabelle 14 — Sterilisationsdosisüberprüfung, nach der eine Erhöhung der Sterilisationsdosis erforderlich war (ausgewählte Sterilisationsdosis, bestätigt nach Methode $VD_{max}^{22,5}$)	67

Europäisches Vorwort

Der Text von ISO 13004:2022 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und vom Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ als EN ISO 13004:2023 übernommen, dessen Sekretariat von BSI gehalten wird.

Diese Europäische Norm muss den Status einer nationalen Norm erhalten, entweder durch Veröffentlichung eines identischen Textes oder durch Anerkennung bis Dezember 2023, und etwaige entgegenstehende nationale Normen müssen bis Dezember 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 ersetzt CEN ISO/TS 13004:2014.

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 13004:2022 wurde von CEN als EN ISO 13004:2023 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.

Diese erste Ausgabe ersetzt ISO/TS 13004:2013.

Die wesentlichen Änderungen sind folgende:

- es wird eine Anleitung zur Bestimmung eines SIP für lose Materialien wie Pulver, Flüssigkeiten und Gele gegeben;
- 5.3.3 und 5.3.4 wurden zur Anpassung an die Wortwahl in ISO 11137-2 neu formuliert;
- die Anmerkung in 5.4.1 wurde entfernt;
- 7.2 wurde durch eine Verweisung auf Anforderungen in ISO 11137-1 ersetzt;
- es wurden Hinweise dazu hinzugefügt, wann die Sterilisationsdosis aufgrund von Veränderungen der mikrobiologischen Belastung erneut bestätigt werden muss.

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

Dieses Dokument ist für die Verwendung in Verbindung mit ISO 11137-1 vorgesehen. Eine der Tätigkeiten im Rahmen der Verfahrensdefinition in ISO 11137-1 betrifft die Option, eine Sterilisationsdosis für Produkte für die Gesundheitsfürsorge auszuwählen und zu begründen.

ISO 11137-2 enthält die Methode $VD_{\max}^{SD}$ für die Bestätigung von 25 kGy als Sterilisationsdosis (bezeichnet als Methode $VD_{\max}^{25}$) für Produkte mit einer durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung von höchstens 1 000 und die Methode $VD_{\max}^{15}$ für die Bestätigung von 15 kGy als Sterilisationsdosis für Produkte mit einer durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung von höchstens 1,5.

Dieses Dokument erweitert die in ISO 11137-2 festgelegten Verfahren zur Auswahl und Bestätigung einer Sterilisationsdosis. Es bietet eine Methodik zur Bestätigung ausgewählter Sterilisationsdosen von 17,5 kGy, 20 kGy, 22,5 kGy, 27,5 kGy, 30 kGy, 32,5 kGy und 35 kGy, von denen jede nur für einen bestimmten Höchstwert der durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung gültig ist.

ANMERKUNG Ausgewählte Sterilisationsdosen von 25 kGy und 15 kGy sind in diesem Dokument nicht berücksichtigt. Die sieben Verfahren in diesem Dokument folgen denselben technischen Schritten wie die in ISO 11137-2 angegebenen Verfahren zur Auswahl und Bestätigung von Sterilisationsdosen von 25 kGy und 15 kGy. Der beschreibende Text in diesem Dokument wurde jedoch geändert, um die Verfahren besser zu vermitteln, weshalb der Text gelegentlich von dem in ISO 11137-2 abweicht.

Das in diesem Dokument beschriebene Verfahren dient der Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis, mit der ein Sterilitätssicherheitsniveau (SAL, en: sterility assurance level) von 10^{-6} oder weniger erreicht wird (z. B. Methode $VD_{\max}^{20}$ für eine ausgewählte Sterilisationsdosis von 20 kGy). Die Anwendung des Verfahrens ist nicht durch die Größe der Produktionscharge oder die Produktionshäufigkeit begrenzt, und die Anzahl der im Versuch mit der Verifizierungsdosis bestrahlten Produkteinheiten bleibt konstant. Das Verfahren beruht auf und genügt den folgenden drei Grundsätzen:

- es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des Versuchs mit der Verifizierungsdosis und dem Erreichen eines SAL von 10^{-6} mit der ausgewählten Sterilisationsdosis;
- es liegt ein Grad der Konservativität vor, der mindestens gleich dem der Standardverteilung der Resistenz (SDR) ist;
- für eine gegebene mikrobiologische Belastung wird eine maximale Verifizierungsdosis ($VD_{\max}$) verwendet, die der Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis entspricht.

Dieser Ansatz zur Bestätigung der Sterilisationsdosis wurde erstmals von Kowalski und Tallentire [7] beschrieben, und aus den anschließenden Evaluierungen mithilfe von Rechen-technik (Kowalski, Aoshuang und Tallentire [8]) und Feldebewertungen (Kowalski et al. [9]) wurde geschlossen, dass das Verfahren fundiert ist. Ein Überblick über das Verfahren und Aspekte der Umsetzung findet sich in Kowalski und Tallentire [10] [11]. Die Anwendung der Methode $VD_{\max}^{SD}$ auf andere Dosen als 25 kGy wird in Kowalski und Tallentire [12] [13] diskutiert.

Das hier beschriebene und als Methode $VD_{\max}^{SD}$ bezeichnete Verfahren umfasst verfahrenstechnisch Elemente, die eng an das in ISO 11137-2 beschriebene Verfahren 1 zur Dosisfestlegung angelehnt sind. Ein wesentlicher Unterschied besteht in der Anzahl der im Versuch mit der Verifizierungsdosis verwendeten Produkteinheiten. In den oben erwähnten Computer-Evaluierungen hatte die Änderung des SAL-Verifizierungswertes nur geringe Auswirkungen auf das Ergebnis der Bestätigung, und diese Feststellung führte dazu, dass eine Stichprobengröße von 10 Produkteinheiten für die nachfolgenden Feldebewertungen und letztendlich für die Aufnahme in dieses Dokument gewählt wurde.

Hersteller von Produkten für die Gesundheitsfürsorge, die beabsichtigen, diese Spezifikation anzuwenden, werden darauf hingewiesen, dass die in der Normenreihe ISO 11137 enthaltenen Anforderungen für die Herstellung und Kontrolle von Produktionschargen gelten, die für die Strahlensterilisation bestimmt sind. Eine Anforderung besagt insbesondere, dass die Produkte unter Bedingungen hergestellt werden müssen, die eine

Kontrolle der mikrobiologischen Belastung vorsehen. Die Kontrolle der Qualität der Rohstoffe, der Herstellungsumgebung, der Gesundheit, Hygiene und Kleidung des Personals sowie die Kontrollen zur Ermittlung der grundlegenden Eigenschaften des Verpackungsmaterials sollten beibehalten werden.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument beschreibt ein Verfahren zur Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis von 17,5 kGy, 20 kGy, 22,5 kGy, 27,5 kGy, 30 kGy, 32,5 kGy oder 35 kGy, mit der ein Sterilitätssicherheitsniveau (SAL) von 10^{-6} oder weniger für die Strahlensterilisation von Produkten für die Gesundheitsvorsorge erreicht wird. Dieses Dokument legt darüber hinaus ein Verfahren zur Sterilisationsdosisüberprüfung fest, die zum Nachweis der beständigen Wirksamkeit der bestätigten Sterilisationsdosis verwendet wird.

ANMERKUNG 1 Auswahl und Bestätigung der Sterilisationsdosis werden angewendet, um die Anforderungen an die Ermittlung der Sterilisationsdosis im Rahmen der Verfahrensdefinition nach ISO 11137-1 zu erfüllen.

Dieses Dokument ist nicht anwendbar für andere Sterilisationsdosen, sondern ausschließlich für die Bestätigung ausgewählter Sterilisationsdosen von 17,5 kGy, 20 kGy, 22,5 kGy, 27,5 kGy, 30 kGy, 32,5 kGy und 35 kGy. Das Verfahren wird nicht zur Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis verwendet, wenn die durchschnittliche mikrobiologische Belastung der gesamten Produkteinheit den für die ausgewählte Sterilisationsdosis festgelegten Grenzwert überschreitet (siehe Tabelle 3).

ANMERKUNG 2 Die Verfahren für die Bestätigung ausgewählter Sterilisationsdosen von 25 kGy und 15 kGy sind in diesem Dokument nicht berücksichtigt. Diese werden in ISO 11137-2 beschrieben.

Wenn die Entscheidung getroffen wird, dieses Verfahren zur Ermittlung der Sterilisationsdosis anzuwenden, ist das Verfahren zur Anwendung in Übereinstimmung mit den hier festgelegten Anforderungen (muss) und Handlungsempfehlungen (sollte) vorgesehen.

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 11737-1:2018, *Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products*

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

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten 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 absorbierte Dosis

Dosis

Menge der Energie ionisierender Strahlung, die je Masseneinheit eines festgelegten Materials aufgenommen wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Einheit der absorbierten Dosis ist Gray (Gy), dabei entspricht 1 Gy der Absorption von 1 J/kg.

Anmerkung 2 zum Begriff: Für die Zwecke dieses Dokuments wird der Begriff Dosis im Sinne von „absorbierte Dosis“ verwendet.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.3, modifiziert — Der Begriff „Dosis“ wurde hinzugefügt. Anmerkung 1 und Anmerkung 2 zum Begriff wurden hinzugefügt.]

3.2 Charge

definierte Menge eines Produktes, das dazu bestimmt oder angeblich bestimmt ist, einheitlich in Form und Qualität zu sein, welche während eines festgeschriebenen Herstellungszyklus erzeugt wurde

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.21]

3.3 mikrobiologische Belastung

Bioburden

Ansiedlung (Population) von lebensfähigen *Mikroorganismen* (3.11) auf bzw. in einem Produkt und/oder einem *Sterilbarrieresystem* (3.16)

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.23, modifiziert — In der deutschen Fassung wurde „mikrobiologische Belastung“ zur Vorzugsbenennung und „Bioburden“ zur zugelassenen Benennung geändert.]

3.4 Korrektur

Maßnahme zur Beseitigung einer erkannten Nichtkonformität

Anmerkung 1 zum Begriff: Eine Korrektur kann in Verbindung mit einer *Korrekturmaßnahme* (3.5) vorgenommen werden.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.64, modifiziert – In der Anmerkung 1 zum Begriff wurde „vor, in Verbindung mit oder nach“ durch „in Verbindung mit“ ersetzt.]

3.5 Korrekturmaßnahme

Maßnahme zum Beseitigen der Ursache einer Nichtkonformität und zum Verhindern des erneuten Auftretens

Anmerkung 1 zum Begriff: Für eine Nichtkonformität kann es mehr als eine Ursache geben.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eine Korrekturmaßnahme wird ergriffen, um das erneute Auftreten einer Nichtkonformität zu verhindern, wohingegen eine Vorbeugungsmaßnahme ergriffen wird, um das Auftreten der Nichtkonformität zu verhindern.

Anmerkung 3 zum Begriff: Es besteht ein Unterschied zwischen *Korrektur* (3.4) und *Korrekturmaßnahme* (3.5).

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.65, modifiziert — Anmerkung 3 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.6

Bestimmung der Dosisverteilung

Messung der Verteilung der Dosis und ihrer Schwankungen in einem Material, das unter festgeschriebenen Bedingungen bestrahlt wurde

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.87]

3.7

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

[QUELLE: ISO 11137-2:2013, 3.1.3]

3.8

Produkt für die Gesundheitsfürsorge

Medizinprodukt (3.9) einschließlich *In-vitro*-Diagnostika oder Arzneimittel einschließlich Biopharmaka

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.132]

3.9

Medizinprodukt

Instrument, Apparat, Werkzeug, Maschine, Gerät, Implantat, Reagens für die *In-vitro*-Anwendung, Software-Material oder anderer gleichartiger oder verwandter Gegenstand, der alleine oder in Kombination, vom Hersteller für die Anwendung für Menschen für einen oder mehrere der folgenden spezifischen medizinischen Zwecke bestimmt ist:

- Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten;
- Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen;
- Untersuchung, Ersatz, Veränderung oder Unterstützung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs;
- Lebenserhaltung oder Lebensunterstützung;
- Empfängnisregelung;
- Desinfektion von Medizinprodukten;
- Bereitstellung von Informationen mittels *In-vitro*-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammenden Proben;

Und dessen/deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch, im oder am menschlichen Körper, erreicht wird, dessen/deren vorgesehene Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.166, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde gestrichen.]

3.10

Methode $VD_{\max}$

Verfahren zur Bestätigung einer Sterilisationsdosis unter Verwendung der maximalen *Verifizierungsdosis* (3.23) für eine gegebene *mikrobiologische Belastung* (3.3), mit der bei einer ausgewählten Sterilisationsdosis ein Sterilitätssicherheitsniveau (SAL) von 10^{-6} erreicht wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Das Bestätigungsverfahren wird im Allgemeinen als Methode $VD_{\max}^{SD}$ bezeichnet, wobei SD für den Wert der ausgewählten Sterilisationsdosis steht.

Anmerkung 2 zum Begriff: $VD_{\max}^{SD}$ ist die maximale *Verifizierungsdosis* (3.23) für eine bestimmte ausgewählte Sterilisationsdosis (SD), die bei Anwendung der Methode $VD_{\max}^{SD}$ erhalten wird.

Anmerkung 3 zum Begriff: Der Ausdruck $VD_{\max}^{SD}$ darf synonym zu dem Ausdruck $VD_{\max}^{Dster}$ verwendet werden.

3.11

Mikroorganismus

Entität von mikroskopischer Größe, einschließlich Bakterien, Pilze, Protozoen und Viren

Anmerkung 1 zum Begriff: Es kann Fälle geben, in denen in einer speziellen Norm zur Validierung und/oder Lenkung der Anwendung des Sterilisationsverfahrens kein Nachweis der Wirksamkeit des Sterilisationsverfahrens hinsichtlich der Inaktivierung aller in der Definition aufgeführten Mikroorganismen gefordert wird.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.176, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

3.12

Verpackungssystem

Kombination aus *Sterilbarrieresystem* (3.16) und Schutzverpackung

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.192]

3.13

positive Prüfung der Sterilität

Prüfergebnis, bei dem ein feststellbares Keimwachstum aus dem Produkt oder Anteilen davon resultiert, das/die einer *Prüfung der Sterilität* (3.22) unterzogen wurde(n)

[QUELLE: ISO 11137-2:2013, 3.1.8]

3.14

Produkt

fassbares Ergebnis eines Verfahrens

BEISPIEL Rohstoff(e), Zwischenprodukt(e), Baugruppe(n), *Produkt(e) für die Gesundheitsfürsorge* (3.8).

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.217]

3.15

Probenanteil

SIP, en: sample item portion

definierter Anteil eines *Produkts für die Gesundheitsfürsorge* (3.8), der geprüft wird

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.240]

3.16

Sterilbarrieresystem

Mindestverpackung, die das Risiko des Eindringens von *Mikroorganismen* (3.11) auf ein Mindestmaß verringert und die aseptische Bereitstellung des sterilen Produkts am Gebrauchsort ermöglicht

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.272]

3.17

Sterilität

von lebensfähigen *Mikroorganismen* (3.11) freier Zustand

Anmerkung 1 zum Begriff: In der Praxis lässt sich eine solche absolute Behauptung über die Abwesenheit von Mikroorganismen nicht beweisen [siehe *Sterilisation* (3.19)].

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.274]

3.18

Sterilitätssicherheitsniveau

SAL, en: sterility assurance level

Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines einzelnen lebensfähigen *Mikroorganismus* (3.11) auf einem Gegenstand nach der Sterilisation

Anmerkung 1 zum Begriff: Es wird als negativer Exponent zur Basis 10 angegeben.

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.275]

3.19

Sterilisation

validiertes Verfahren zur Befreiung eines Produkts von lebensfähigen *Mikroorganismen* (3.11)

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einem Sterilisationsverfahren verläuft die mikrobielle Inaktivierung exponentiell und deshalb kann das Überleben eines Mikroorganismus auf einem Einzelgegenstand als Wahrscheinlichkeit ausgedrückt werden. Obgleich diese Wahrscheinlichkeit auf eine sehr kleine Anzahl verringert werden kann, kann sie niemals auf Null reduziert werden [siehe *Sterilitätssicherheitsniveau* (3.18)].

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.277]

3.20

Sterilisationsdosis

SD, en: sterilization dose

D_{ster}

zur Erreichung der festgeschriebenen Anforderungen an die *Sterilität* (3.17) erforderliche Minstdosis

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.280]

3.21

Sterilisationsdosisüberprüfung

Audit der Sterilisationsdosis

Untersuchung zur Bestätigung der Eignung einer etablierten Sterilisationsdosis

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.281]

3.22

Prüfung der Sterilität

technischer Vorgang, der als Teil der Entwicklung, Validierung oder der Requalifizierung durchgeführt wird, um die Anwesenheit oder Abwesenheit lebensfähiger *Mikroorganismen* (3.11) an Produkten oder Teilen davon zu bestimmen

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.299]

3.23

Verifizierungsdosis

Bestrahlungsdosis, für die vorausgesagt wird, dass sie ein vorbestimmtes *Sterilitätssicherheitsniveau* (SAL) (3.18) von mindestens 10^{-2} ergibt, und die bei der Etablierung der Sterilisationsdosis verwendet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Für die Zwecke dieses Dokuments ist dieses vorgegebene SAL gleich 10^{-1} .

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.315, modifiziert — Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt.]

4 Definition und Aufrechterhaltung von Produktfamilien für die Bestätigung von Sterilisationsdosen und die Sterilisationsdosisüberprüfung

4.1 Allgemeines

Die Ermittlung einer Sterilisationsdosis, für die eine Auswahl und Bestätigung der Sterilisationsdosis erfolgen kann, und die Durchführung von Sterilisationsdosisüberprüfungen sind Tätigkeiten, die Bestandteile der Verfahrensdefinition und der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Verfahrens bilden (siehe ISO 11137-1). Für diese Tätigkeiten dürfen die Produkte in Familien eingeteilt werden. Die Definition von Produktfamilien stützt sich hauptsächlich auf die Anzahl und die Arten der Mikroorganismen auf oder in dem Produkt (die mikrobiologische Belastung), wobei die Art ein Indikator für die Strahlungsresistenz der Mikroorganismen ist (siehe ISO 11737-1). Variablen wie die Dichte und die Produktkonfiguration innerhalb des Verpackungssystems werden bei der Festlegung dieser Produktfamilien nicht berücksichtigt, da sie keine Faktoren sind, die die mikrobiologische Belastung beeinflussen.

Bei der Verwendung von Produktfamilien zur Ermittlung der Sterilisationsdosis und zur Durchführung von Sterilisationsdosisüberprüfungen ist es wichtig, sich darüber im Klaren zu sein, dass eine unbeabsichtigte Änderung innerhalb des Herstellungsverfahrens, die sich auf die Wirksamkeit der Sterilisation auswirkt, weniger gut erkannt werden kann. Darüber hinaus ist es möglich, dass bei der Verwendung eines einzigen Produkts, das die Produktfamilie repräsentiert, Änderungen, die bei anderen Mitgliedern der Produktfamilie auftreten, nicht erkannt werden. Die Auswirkung einer Verringerung der Fähigkeit, Änderungen bei anderen Mitgliedern der Produktfamilie zu erkennen, sollte bewertet werden und ein Plan zur Aufrechterhaltung von Produktfamilien sollte entwickelt und vor dem Fortfahren umgesetzt werden.

4.2 Definition von Produktfamilien

4.2.1 Die Kriterien für die Definition von Produktfamilien müssen dokumentiert werden. Ein Produkt muss anhand dieser Kriterien beurteilt werden und Ähnlichkeiten zwischen möglichen Mitgliedern der Produktfamilie müssen berücksichtigt werden. Die diesbezüglichen Betrachtungen müssen alle produktbezogenen Variablen, die die mikrobiologische Belastung beeinflussen, einschließen, darunter:

- a) Art und Herkunft der Rohstoffe, gegebenenfalls einschließlich der Auswirkungen durch Rohstoffe, die von mehr als einem Ort bezogen werden können;
- b) Komponenten;
- c) Produktgestaltung und -größe;
- d) Herstellungsverfahren;
- e) Herstellungsanlagen;
- f) Herstellungsumgebung;
- g) Herstellungsort.

Die Ergebnisse der Beurteilung und der Betrachtungen müssen nach ISO 11137-1:2006, 4.1.2, aufgezeichnet werden.

4.2.2 Ein Produkt darf nur dann in eine Produktfamilie aufgenommen werden, wenn gezeigt wurde, dass die produktbezogenen Variablen (siehe 4.2.1) ähnlich und unter Kontrolle sind.

4.2.3 Zur Aufnahme eines Produkts in eine Produktfamilie muss gezeigt werden, dass die mikrobiologische Belastung ähnliche Anzahlen und Arten von Mikroorganismen umfasst.

4.2.4 Die Aufnahme von Produkten von mehr als einem Herstellungsort in eine Produktfamilie muss gesondert begründet und nach ISO 11137-1:2006, 4.1.2, aufgezeichnet werden. Es müssen die Auswirkungen folgender Faktoren auf die mikrobiologische Belastung berücksichtigt werden:

- a) geographische und/oder klimatische Unterschiede zwischen Standorten;
- b) etwaige Unterschiede bei der Lenkung des Herstellungsverfahrens oder der Herstellungsumgebung;
- c) Herkunft der Rohstoffe und Verarbeitungshilfsstoffe (z. B. Wasser).

4.3 Festlegung eines Produkts als Repräsentant einer Produktfamilie

4.3.1 Produkt, das eine Produktfamilie repräsentiert

4.3.1.1 Die Grundlage für die Auswahl eines Produkts als Repräsentant einer Produktfamilie müssen die Anzahl und die Arten von Mikroorganismen auf oder in dem Produkt bilden.

4.3.1.2 Eine Produktfamilie muss repräsentiert werden durch:

- a) ein Masterprodukt (siehe 4.3.2); oder
- b) ein gleichwertiges Produkt (siehe 4.3.3); oder
- c) ein nachgebildetes Produkt (siehe 4.3.4).

4.3.1.3 Es muss eine formale, dokumentierte Bewertung durchgeführt werden, um zu entscheiden, welches der drei möglichen repräsentativen Produkte nach 4.3.1.2 geeignet ist. Bei dieser Bewertung müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- a) Anzahl der Mikroorganismen, die zur mikrobiologischen Belastung beitragen;
- b) Arten von Mikroorganismen, die zur mikrobiologischen Belastung beitragen;
- c) die Umgebung, in der die Mikroorganismen vorkommen;
- d) Größe des Produkts;
- e) Anzahl der Komponenten;
- f) Komplexität des Produkts;
- g) Grad der Automatisierung während der Herstellung;
- h) Herstellungsumgebung.

4.3.2 Masterprodukt

Ein Mitglied einer Produktfamilie darf nur dann als Masterprodukt in Betracht gezogen werden, wenn die Bewertung (siehe 4.3.1.3) ergibt, dass das Mitglied eine größere Herausforderung für das Sterilisationsverfahren darstellt als alle anderen Mitglieder der Produktfamilie. In einigen Fällen kann es innerhalb der Produktfamilie mehrere Produkte geben, von denen jedes als Masterprodukt in Betracht gezogen werden kann. In diesem Fall darf ein beliebiges dieser Produkte als Masterprodukt, das die Familie repräsentiert, ausgewählt werden, und zwar

- a) zufällig oder
- b) nach einem dokumentierten Verfahren, in das jedes der verschiedenen Produkte, die als Masterprodukt in Betracht gezogen werden können, einbezogen wird.

4.3.3 Gleichwertiges Produkt

Eine Gruppe von Produkten darf nur dann als gleichwertig betrachtet werden, wenn die Bewertung (siehe 4.3.1.3) ergibt, dass die Gruppenmitglieder dieselbe Sterilisationsdosis erfordern. Die Auswahl eines gleichwertigen Produkts als Repräsentant der Familie muss

- a) zufällig erfolgen oder
- b) nach einem dokumentierten Verfahren, in das die verschiedenen Mitglieder der Produktfamilien einbezogen werden, erfolgen. Bei der Auswahl des gleichwertigen Produkts als Repräsentant der Produktfamilie sollten das Herstellungsvolumen und die Verfügbarkeit des Produkts berücksichtigt werden.

4.3.4 Nachgebildetes Produkt

Ein nachgebildetes Produkt darf nur dann eine Produktfamilie repräsentieren, wenn es eine gleichwertige oder größere Herausforderung für das Sterilisationsverfahren darstellt als die Mitglieder der Produktfamilie. Das nachgebildete Produkt muss auf die Weise und mit den Materialien verpackt werden, die für das tatsächliche Produkt verwendet werden.

ANMERKUNG Ein nachgebildetes Produkt ist nicht für die klinische Anwendung bestimmt; es wird ausschließlich zur Ermittlung oder regelmäßigen Überprüfung der Sterilisationsdosis hergestellt.

Bei einem nachgebildeten Produkt darf es sich um Folgendes handeln:

- a) ein Produkt, das dem tatsächlichen Produkt in Bezug auf Material und Größe ähnlich ist und ähnlichen Herstellungsverfahren unterzogen wird, z. B. ein Stück des für Implantate verwendeten Materials, das das gesamte Herstellungsverfahren durchläuft; oder
- b) eine Kombination von Komponenten eines Produkts aus der Produktfamilie, die üblicherweise nicht miteinander kombiniert werden, z. B. ein Schlauchset mit mehreren Filtern, Klemmen und Absperrhähnen, die Bestandteile anderer Produkte aus der Produktfamilie sind.

4.4 Aufrechterhaltung von Produktfamilien

4.4.1 Periodische Überprüfung

Die Überprüfung muss mit einer festgelegten Häufigkeit erfolgen, um sicherzustellen, dass die Produktfamilien und die Produkte, die als Repräsentanten der einzelnen Produktfamilien verwendet werden, gültig bleiben. Die Verantwortung für die Überprüfung von Produkten und/oder Verfahren, die sich auf die Zugehörigkeit zu Produktfamilien auswirken können, muss kompetentem Personal übertragen werden. Eine solche Überprüfung muss mindestens einmal jährlich durchgeführt werden. Das Ergebnis der Überprüfung muss nach ISO 11137-1:2006, 4.1.2, aufgezeichnet werden.

4.4.2 Änderungen am Produkt und/oder am Herstellungsverfahren

Änderungen am Produkt, etwa bezüglich der Rohstoffe (Art und Herkunft), der Komponenten oder der Produktgestaltung (einschließlich der Größe), und/oder Änderungen am Herstellungsverfahren, z. B. bezüglich der Ausrüstung, Umgebung oder des Standortes, müssen durch ein formelles, dokumentiertes Änderungssystem bewertet werden. Solche Änderungen können die Grundlage, auf der die Produktfamilie definiert wurde, oder die Grundlage, auf der die Auswahl des Produkts als Repräsentant der Produktfamilie getroffen wurde, verändern. Wesentliche Änderungen können die Definition einer neuen Produktfamilie oder die Auswahl eines anderen repräsentativen Produkts erforderlich machen.

4.4.3 Aufzeichnungen

Aufzeichnungen über Produktfamilien müssen nach ISO 11137-1:2006, 4.1.2, aufbewahrt werden.

4.5 Folgen des Fehlschlagens der Bestätigung der Sterilisationsdosis oder der Sterilisationsdosisüberprüfung

Falls die Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis oder die Durchführung der Sterilisationsdosisüberprüfung für eine Produktfamilie fehlschlägt, müssen alle Mitglieder dieser Familie als betroffen betrachtet werden. Folgemaßnahmen müssen für alle Mitglieder der Produktfamilie gelten.

5 Auswahl und Prüfung des Produkts für die Bestätigung und die Überprüfung einer ausgewählten Sterilisationsdosis

5.1 Art des Produkts

5.1.1 Das zu sterilisierende Produkt kann bestehen aus:

- a) einem einzelnen Produkt für die Gesundheitsfürsorge in seinem Verpackungssystem;
- b) einer Reihe von Komponenten in einem Verpackungssystem, die am Ort der Verwendung zu einem Produkt für die Gesundheitsfürsorge zusammengesetzt werden, zusammen mit dem für die Verwendung des zusammengesetzten Produkts erforderlichen Zubehör;
- c) einer Reihe von identischen Produkten für die Gesundheitsfürsorge in ihrem Verpackungssystem;
- d) einem Kit, das verschiedene verfahrensbezogene Produkte für die Gesundheitsfürsorge enthält.

Die Produkteinheiten für die Bestätigung der Sterilisationsdosis und die Sterilisationsdosisüberprüfung müssen nach Tabelle 1 ausgewählt werden.

Tabelle 1 — Art der Produkteinheiten für die Bestätigung der Sterilisationsdosis und die Sterilisationsdosisüberprüfung

Produkttyp	Einheit für die Bestimmung der mikrobiologischen Belastung und den Versuch mit der Verifizierungsdosis	Hintergrund
einzelnes Produkt für die Gesundheitsfürsorge in seinem Verpackungssystem	einzelnes Produkt für die Gesundheitsfürsorge	Jedes Produkt für die Gesundheitsfürsorge wird in der klinischen Praxis separat verwendet.
Satz von Komponenten in einem Verpackungssystem	Kombination aller Komponenten des Produkts	Komponenten werden zu einem Produkt zusammengesetzt und in der klinischen Praxis zusammen verwendet.
Anzahl identischer Produkte für die Gesundheitsfürsorge in ihrem Verpackungssystem	einzelnes Produkt für die Gesundheitsfürsorge, das seinem Verpackungssystem entnommen wurde	Jedes Produkt für die Gesundheitsfürsorge wird in der klinischen Praxis separat verwendet; das SAL eines einzelnen Produkts für die Gesundheitsfürsorge im Verpackungssystem entspricht dem ausgewählten SAL, obgleich das mit dem Verpackungssystem assoziierte Gesamt-SAL höher sein kann.
Kit mit verfahrensbezogenen Produkten für die Gesundheitsfürsorge ^a	jede Art von Produkten für die Gesundheitsfürsorge, aus denen das Kit besteht	Jedes Produkt für die Gesundheitsfürsorge wird in der klinischen Praxis separat verwendet.
^a Bei der Ermittlung der Dosis wird die Sterilisationsdosis auf der Grundlage desjenigen Produkts für die Gesundheitsfürsorge ausgewählt, das die höchste Sterilisationsdosis erfordert.		

5.1.2 Wenn bei einem Produkt nur für einen Teil des Produkts Sterilität beansprucht wird, ist es zulässig, die Sterilisationsdosis auf Basis nur dieses Teils festzulegen.

BEISPIEL Wenn auf der Etikettenangabe eines Produkts nur für dessen Flüssigkeitsweg Sterilität beansprucht wird, darf die Sterilisationsdosis auf der Basis von Bestimmungen der mikrobiologischen Belastung und Ergebnissen von Prüfungen der Sterilität ermittelt werden, die für den Flüssigkeitsweg durchgeführt wurden.

5.2 Probenanteil (SIP)

5.2.1 Bei Produkten mit einer durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung von 1,0 oder mehr sollte, wann immer dies möglich ist, das ganze Produkt (SIP gleich 1,0) für die Prüfung nach Tabelle 1 verwendet werden. Ist die Verwendung des ganzen Produkts nicht praktikabel, darf ersatzweise ein Probenanteil (SIP) des Produkts verwendet werden. Der SIP sollte einen möglichst großen Teil des Produkts umfassen, wobei seine Größe jedoch während der Prüfung handhabbar sein sollte.

5.2.2 Bei einem Produkt mit einer durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung von weniger als 1,0 muss das ganze Produkt (SIP gleich 1,0) für die Prüfung nach Tabelle 1 verwendet werden.

ANMERKUNG Bei der Prüfung von Produkten mit niedriger durchschnittlicher mikrobiologischen Belastung ist es möglich, dass ein SIP nicht immer der Teil der Produkteinheit ist, der Mikroorganismen aufweist. Daher wird bei Produkten mit einer durchschnittlichen mikrobiologischen Belastung von weniger als 1,0 das ganze Produkt (SIP gleich 1,0) verwendet.

5.2.3 Ist die mikrobiologische Belastung auf dem Produkt und/oder in dem Produkt gleichmäßig verteilt, darf der SIP aus einem beliebigen Teil des Produkts gewählt werden. Ist die mikrobiologische Belastung nicht gleichmäßig verteilt, muss der SIP bestehen aus

- a) zufällig ausgewählten Teilen des Produkts, die anteilmäßig alle Materialien repräsentieren, aus denen das Produkt besteht, oder
- b) dem Teil des Produkts, der als die größte Herausforderung für das Sterilisationsverfahren angesehen wird.

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

Tabelle 2 — Beispiele für die Berechnung des SIP

Grundlage für den SIP	Produkt
Länge	Schläuche (einheitlicher Durchmesser) Rollen von Verbandsmaterial
Masse	Puder Kittel
Volumen	Flüssigkeiten
Oberfläche	Operationsabdecktücher Schläuche (variabler Durchmesser)

Bei losen Materialien darf eine repräsentative Probe als ein SIP mit dem Wert 1,0 für das Produkt (d. h. Pulver, Gele und Flüssigkeiten) angesehen werden. Die Gründe für die gewählte Probengröße sollten dokumentiert werden.

5.2.4 Die Vorbereitung und Verpackung eines SIP muss unter Bedingungen erfolgen, bei denen Veränderungen der mikrobiologischen Belastung auf ein Minimum begrenzt sind. Die Vorbereitung von SIP sollte unter umgebungskontrollierten Bedingungen erfolgen, und die Verpackungsmaterialien sollten nach Möglichkeit den für das Endprodukt verwendeten gleichwertig sein.

5.2.5 Die Eignung eines ausgewählten SIP muss nachgewiesen werden. Die mikrobiologische Belastung des SIP muss so sein, dass entweder mindestens 17 von 20 nicht bestrahlten SIP eine positive Prüfung der Sterilität ergeben oder eine mikrobiologische Belastung von 1,0 oder mehr auf mindestens 85 % von 20 oder mehr SIP festgestellt wird. Ist keines dieser Kriterien erfüllt, muss ein anderer SIP als der ursprünglich untersuchte verwendet werden, der eines der oben genannten Kriterien erfüllt. Wird das ganze Produkt geprüft (SIP gleich 1,0), gelten die oben genannten Kriterien nicht.

ANMERKUNG Bei der Bestimmung der mikrobiologischen Belastung an losen Materialien wie Pulver, Gelen und Flüssigkeiten (siehe ISO 11737-1:2018, B.3.3) ist es nicht erforderlich, die Eignung des bei der Bestimmung der mikrobiologischen Belastung verwendeten SIP nachzuweisen.

5.2.6 Bei der Durchführung von Prüfungen der Sterilität sollte im Versuch mit der Verifizierungsdosis derselbe SIP verwendet werden, der auch zur Bestimmung der mikrobiologischen Belastung bei der Bestimmung der Verifizierungsdosis verwendet wurde.

Wenn der bei der Durchführung von Prüfungen der Sterilität verwendete SIP von dem bei der Bestimmung der mikrobiologischen Belastung verwendeten abweicht, sollte bei der Auswahl der Sterilisationsdosis und

bei der Berechnung der $SIP-VD_{\max}^{SD}$ mit Vorsicht vorgegangen werden. Bei der Durchführung dieser beiden Tätigkeiten sind zwei getrennte Bestimmungen der mikrobiologischen Belastung erforderlich: eine für den SIP, der zur Ermittlung der mikrobiologischen Belastung für die gesamte Produkteinheit verwendet wird, die bei der Auswahl der Sterilisationsdosis herangezogen wird, und die andere für den SIP, der zur Ermittlung des Wertes der $SIP-VD_{\max}^{SD}$ verwendet wird, die bei der Durchführung des Versuchs mit der Verifizierungsdosis eingesetzt wird.

5.3 Vorgehensweise bei der Probenahme

5.3.1 Das Produkt, das für die Bestätigung der Sterilisationsdosis und die Sterilisationsdosisüberprüfung eingesetzt wird, muss repräsentativ für das Produkt sein, das den routinemäßigen Herstellungsverfahren und -bedingungen unterliegt.

5.3.2 Jede Produkteinheit, die zur Bestimmung der mikrobiologischen Belastung oder zur Durchführung einer Prüfung der Sterilität verwendet wird, sollte ggf. (siehe Tabelle 1) einem separaten Verpackungssystem entnommen werden.

5.3.3 Für Produkte, die mikrobielles Wachstum begünstigen können, muss die höchstzulässige Zeitspanne von der Herstellung bis zur Sterilisation des Produktes bestimmt werden. Die Lagerungsbedingungen (ggf. einschließlich der Kühlung des Produkts) sollten im Rahmen dieser Bestimmung ebenfalls berücksichtigt werden. Der Zeitraum zwischen der Entnahme der Produkteinheiten aus der Produktion und der Bestimmung der mikrobiologischen Belastung oder der Durchführung des Versuchs mit der Verifizierungsdosis sollte sich an der höchstzulässigen Haltezeit orientieren.

Der Herstellungsschritt, der für die Bestimmung der höchstzulässigen Haltezeit herangezogen wird, sollte der letzte Schritt sein, bevor das Produkt in der Lage wäre, mikrobielles Wachstum zu begünstigen (z. B. der letzte Mischschritt bei einer flüssigen Formulierung). In vielen Fällen ist dies nicht unbedingt der unmittelbar letzte Herstellungsschritt vor der Sterilisation des Produkts.

5.3.4 Produkteinheiten dürfen aus Produkten ausgewählt werden, die während des Herstellungsprozesses zurückgewiesen wurden, vorausgesetzt, dass sie denselben Herstellungsverfahren und -bedingungen unterworfen wurden wie die übrige Produktion, einschließlich der Verpackung.

5.4 Mikrobiologische Prüfung

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

Um die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse bei der Durchführung von Prüfungen der Sterilität zu verringern, dürfen die Einheiten vor der Bestrahlung zerlegt und neu verpackt werden. Handhabungsschritte vor der Bestrahlung dürfen das Ausmaß der mikrobiologischen Belastung oder deren Reaktion auf die Strahlung nicht verändern (d. h. Handhabungsschritte, die die chemische Umgebung in der Nähe der Mikroorganismen verändern, typischerweise die Sauerstoffspannung).

5.4.2 Bestimmungen der mikrobiologischen Belastung müssen an Produkten durchgeführt werden, die dem Verpackungsverfahren unterzogen wurden.

ANMERKUNG Im Allgemeinen ist es ausreichend, eine Bestimmung der mikrobiologischen Belastung an einer Produkteinheit nach der Entnahme aus ihrem Verpackungssystem durchzuführen und das Verpackungssystem bei der Bestimmung wegzulassen.

5.5 Bestrahlung

5.5.1 Die Bestrahlung von Produkten während der Bestätigung der Sterilisationsdosis und der Sterilisationsdosisüberprüfung muss in einem Bestrahlungsgerät durchgeführt werden, das eine Installationsqualifizierung (Abnahmebeurteilung) und eine Funktionsqualifizierung (Funktionsbeurteilung) nach ISO 11137-1 durchlaufen hat.