

## DIN EN ISO 13004



ICS 11.080.01

**Entwurf**

Einsprüche bis 2023-04-10  
Vorgesehen als 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 und Englische Fassung prEN ISO 13004:2023**

Sterilization of health care products –

Radiation –

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

German and English version prEN ISO 13004:2023

Stérilisation des produits de santé –

Irradiation –

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

Version allemande et anglaise prEN ISO 13004:2023

**Anwendungswarnvermerk**

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2023-02-10 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und  
Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs  
besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter [www.din.de/go/entwuerfe](http://www.din.de/go/entwuerfe) bzw. für Norm-  
Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter [www.entwuerfe.normenbibliothek.de](http://www.entwuerfe.normenbibliothek.de),  
sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an [named@din.de](mailto:named@din.de) möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann  
im Internet unter [www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe](http://www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe) oder für Stellungnahmen zu Norm-  
Entwürfen der DKE unter [www.dke.de/stellungnahme](http://www.dke.de/stellungnahme) abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed), 10772 Berlin oder Am DIN-Platz,  
Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten  
Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Gesamtumfang 136 Seiten

## 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 prEN ISO 13004:2023 übernommen, dessen Sekretariat von BSI (Vereinigtes Königreich) gehalten wird

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-04-10 AA „Sterilisation und Aufbereitung von Medizinprodukten“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

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

|                  |       |                            |
|------------------|-------|----------------------------|
| ISO 11137-1:2006 | siehe | DIN EN ISO 11137-1:2020-04 |
| ISO 11137-2:2013 | siehe | DIN EN ISO 11137-2:2015-11 |
| 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](http://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) redaktionelle Überarbeitung des Dokuments.

## 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 11137-2:2015-11, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen — Teil 2: Festlegung der Sterilisationsdosis (ISO 11137-2:2013); Deutsche Fassung EN ISO 11137-2:2015*

DIN EN ISO 11137-3, *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 —

|                  |                                                                                                                                                                     |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Titel de:</i> | Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen —<br>Bestätigung der gewählten Sterilisationsdosis: Methode $VD_{\max}^{SD}$<br>(ISO 13004:2022) |
| <i>Titel en:</i> | Sterilization of health care products — Radiation — Substantiation of<br>selected sterilization dose: Method $VD_{\max}^{SD}$ (ISO 13004:2022)                      |
| <i>Titel fr:</i> | Stérilisation des produits de santé — Irradiation — Justification de la dose<br>stérilisante choisie: Méthode $DV_{\max}^{DS}$ (ISO 13004:2022)                     |

## 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 .....                                                                                                             | 16    |
| 4.4.1 Periodische Überprüfung .....                                                                                                                         | 16    |
| 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 .....                                                                                                                                       | 20    |
| 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 des durchschnittlichen Bioburden .....                                                                                          | 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 .....                                                                                                            | 25    |
| 6.2.8 Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis .....                                                                                                 | 25    |
| 6.3 Vorgehensweise bei Methode $VD_{max}^{SD}$ im Fall einer einzelnen Produktionscharge .....                                                              | 27    |
| 6.3.1 Hintergrund .....                                                                                                                                     | 27    |
| 6.3.2 Allgemeines .....                                                                                                                                     | 27    |
| 6.3.3 Schritt 1: Gewinnung von Produktproben .....                                                                                                          | 27    |

|       |                                                                                                    |    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.3.4 | Schritt 2: Bestimmung des durchschnittlichen Bioburden.....                                        | 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 .....                                              | 30 |
| 7     | Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Verfahrens .....                                             | 31 |
| 7.1   | Allgemeines .....                                                                                  | 31 |
| 7.2   | Häufigkeit der Bestimmung des Bioburden .....                                                      | 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 .....                                            | 36 |
| 8     | Tabellen mit Werten für den SIP .....                                                              | 36 |
| 9     | Praxisbeispiele.....                                                                               | 68 |
| 9.1   | Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis von 17,5 kGy (SIP kleiner 1,0).....             | 68 |
| 9.2   | Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis von 30 kGy (SIP gleich 1,0) .....               | 70 |
| 9.3   | Sterilisationsdosisüberprüfung für eine Sterilisationsdosis, bestätigt nach.....                   | 71 |
| 9.4   | Methode $VD_{max}^{22,5}$ .....                                                                    | 71 |
|       | Literaturhinweise.....                                                                             | 73 |

## 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 prEN ISO 13004:2023 übernommen, dessen Sekretariat von BSI gehalten wird

Dieses Dokument ist derzeit zur CEN-Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO/TS 13004:2014 ersetzen.

### Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 13004:2022 wurde von CEN als prEN 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-Direktives, 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-Direktives, Teil 2 erarbeitet (siehe [www.iso.org/directives](http://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](http://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](http://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 des Bioburden 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](http://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 einem durchschnittlichen Bioburden von höchstens 1 000 und die Methode  $VD_{\max}^{15}$  für die Bestätigung von 15 kGy als Sterilisationsdosis für Produkte mit einem durchschnittlichen Bioburden 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 des durchschnittlichen Bioburden 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 einen gegebenen Bioburden 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 Feldbewertungen (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 Feldbewertungen 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 des Bioburden 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 Sterilisation 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 Die Auswahl und Bestätigung der Sterilisationsdosis werden angewendet, um die Anforderungen für die Ermittlung der Sterilisationsdosis im Rahmen der Verfahrensdefinition in ISO 11137-1 zu erfüllen.

Dieses Dokument gilt nicht 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 der durchschnittliche Bioburden 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 in Übereinstimmung mit den hier festgelegten Anforderungen (muss) und Anleitungen (sollte) zu befolgen.

## 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

#### **Bioburden**

##### **mikrobiologische Belastung**

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

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.23]

### 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, während 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(e) für die Gesundheitsfürsorge**

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

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.132]

### 3.9

#### **Medizinprodukt**

Instrumente, Apparate, Werkzeuge, Maschinen, Geräte, Implantate, Reagenzien für die in vitro Anwendung, Software, Materialien oder andere gleichartige oder verwandte Gegenstände, die alleine oder in Kombination, vom Hersteller für die Anwendung für Menschen für einen oder mehrere der folgenden spezifischen medizinischen Zwecke bestimmt sind:

- 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 deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung weder durch pharmakologische oder immunologische Mittel noch metabolisch, im oder am menschlichen Körper, erreicht wird, 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 einen gegebenen *Bioburden* (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 für die 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<sub>ster</sub>**

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 (der Bioburden), 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 den Bioburden 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 den Bioburden 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) Produktdesign 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 der Bioburden 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 in Übereinstimmung mit ISO 11137-1:2006, 4.1.2, aufgezeichnet werden. Es müssen die Auswirkungen folgender Faktoren auf den Bioburden berücksichtigt werden:

- a) geografische 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 wird repräsentiert 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 zum Bioburden beitragen;
- b) Arten von Mikroorganismen, die zum Bioburden 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 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 in Übereinstimmung mit 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 des Produktdesigns (einschließlich der Größe), und/oder Änderungen am Herstellungsverfahren, z. B. bezüglich der Ausrüstung, Umgebung oder des Standortes, müssen durch ein formelles, dokumentiertes Änderungslenkungssystem 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 gemäß 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, sind alle Mitglieder dieser Familie als betroffen zu betrachten. 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**

| <b>Produkttyp</b>                                                                                                                                                                                   | <b>Einheit für die Bestimmung des Bioburden und den Versuch mit der Verifizierungsdosis</b> | <b>Hintergrund</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sup>a</sup>                                                                                                                      | Jede Art von Produkten für die Gesundheitsfürsorge, aus denen das Kit besteht               | Jedes Produkt für die Gesundheitsfürsorge wird in der klinischen Praxis separat verwendet                                                                                                                                                                                                   |
| <sup>a</sup> 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, darf die Sterilisationsdosis auf Basis nur dieses Teils festgelegt werden.

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

## **5.2 Probenanteil (SIP)**

**5.2.1** Bei Produkten mit einem durchschnittlichen Bioburden 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, kann ersatzweise ein Probenanteil (SIP, en: sample item portion) 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 einem durchschnittlichen Bioburden 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 niedrigem durchschnittlichem Bioburden ist es möglich, dass ein SIP nicht immer der Teil der Produkteinheit ist, der Mikroorganismen aufweist. Daher wird bei Produkten mit einem durchschnittlichen Bioburden von weniger als 1,0 das ganze Produkt (SIP = 1,0) verwendet.

**5.2.3** Ist der Bioburden auf dem Produkt und/oder in dem Produkt gleichmäßig verteilt, darf der SIP aus einem beliebigen Teil des Produkts gewählt werden. Ist der Bioburden 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)<br>Rollen von Verbandsmaterial |
| Masse                 | Puder<br>Kittel                                                      |
| Volumen               | Flüssigkeiten                                                        |
| Oberfläche            | Operationsabdecktücher<br>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 des Bioburden 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. Der Bioburden des SIP muss so sein, dass entweder mindestens 17 von 20 nicht bestrahlten SIP eine positive Prüfung der Sterilität ergeben oder ein Bioburden von eins 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 des Bioburden 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 Bioburden-Bestimmung 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 des Bioburden bei der Bestimmung der Verifizierungsdosis verwendet wurde.

Wenn der bei der Durchführung von Prüfungen der Sterilität verwendete SIP von dem bei der Bestimmung des Bioburden 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 des Bioburden erforderlich: eine für den SIP, der zur Ermittlung des Bioburden 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 des Bioburden 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 des Bioburden 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 mikrobielles Wachstum begünstigen könnte (z. B. der letzte Mischschritt bei einer flüssigen Formulierung), und 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** Bioburden-Bestimmungen und Prüfungen der Sterilität müssen in Übereinstimmung mit 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. Manipulationen vor der Bestrahlung dürfen das Ausmaß des Bioburden oder dessen Reaktion auf die Strahlung nicht verändern (d. h. Manipulationen, die die chemische Umgebung in der Nähe der Mikroorganismen verändern, typischerweise die Sauerstoffspannung).

**5.4.2** Bestimmungen des Bioburden müssen an Produkten durchgeführt werden, die dem Verpackungsverfahren unterzogen wurden.

**ANMERKUNG** Im Allgemeinen ist es ausreichend, eine Bestimmung des Bioburden an einer Produkteinheit nach der Entnahme aus seinem 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.

**5.5.2** Die Messung der Dosis und die Verwendung von Strahlungsquellen muss in Übereinstimmung mit ISO 11137-1 erfolgen.

**5.5.3** Für die Durchführung eines Versuchs mit der Verifizierungsdosis muss eine geeignete Dosisfestlegung zur Leistungsqualifizierung durchgeführt werden, um die höchste und die niedrigste Dosis zu ermitteln, die an das Produkt abgegeben wird.

**5.5.4** Wann immer möglich, sollte das Produkt bei der Durchführung eines Versuchs mit der Verifizierungsdosis in seiner ursprünglichen Form und in seinem Verpackungssystem bestrahlt werden.

**5.5.5** Die Materialien für die Neuverpackung der zu bestrahlenden Produkteinheiten, soweit zutreffend (siehe 5.4.1), müssen in der Lage sein, den abgegebenen Dosen und der anschließenden Handhabung standzuhalten, um die Wahrscheinlichkeit einer Kontamination zu minimieren.

ANMERKUNG Leitlinien zu dosimetrischen Aspekten der Strahlensterilisation finden sich in ISO 11137-3.

## 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

### 6.1 Hintergrund

Das Verfahren zur Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis ähnelt im Ablauf der Dosisfestlegung nach Verfahren 1 in ISO 11137-2; es erfordert ebenfalls die Bestimmung des Bioburden und die Durchführung eines Versuchs mit der Verifizierungsdosis.

Bei der Durchführung der Bestätigung wird anhand des Verfahrens verifiziert, dass der vor der Sterilisation auf dem Produkt vorhandene Bioburden weniger resistent gegen Strahlung ist als eine mikrobielle Population mit maximaler Resistenz, mit der ein SAL von  $10^{-6}$  mit der ausgewählten Sterilisationsdosis erreicht wird; die Verifizierung erfolgt durch die Durchführung eines Versuchs mit der Verifizierungsdosis bei einem SAL von  $10^{-1}$  unter Verwendung von 10 Produkteinheiten. Die Dosis bei einem SAL von  $10^{-1}$  für eine Population mit dieser Resistenz (maximale Verifizierungsdosis,  $VD_{\max}$ ) ist charakteristisch für das Bioburden-Level, die Sterilisationsdosis und die damit verbundene maximale Resistenz. Bei der Ermittlung der maximalen Resistenz bei einem bestimmten Bioburden-Level und einer bestimmten Sterilisationsdosis wurden die verschiedenen Resistenzkomponenten der Standardverteilung der Resistenz (SDR) gebührend berücksichtigt, wobei letztere die Grundlage von Verfahren 1 bildet. Die Komponenten der SDR bei hoher Resistenz, die einen signifikanten Einfluss auf das Erreichen eines SAL von  $10^{-6}$  haben, wurden herangezogen, um die maximalen Resistenzen zu definieren, auf denen dieses Bestätigungsverfahren basiert. Auf diese Weise bleibt der Grad der Konservativität der SDR und damit des Verfahrens 1 erhalten. Siehe Kowalski und Tallentire [7]; Kowalski, Aoshuang und Tallentire [8]; Kowalski und Tallentire [11].

In der Praxis wird eine Bestimmung des durchschnittlichen Bioburden vorgenommen. Auf der Grundlage dieses Durchschnittswerts wird eine Sterilisationsdosis aus einer Tabelle ausgewählt, in der die Höchstwerte des durchschnittlichen Bioburden aufgeführt sind, die für bestimmte ausgewählte Sterilisationsdosen gelten. Diese Höchstwerte sind die Anzahlen der Mikroorganismen mit einer bestimmten maximalen Resistenz, bei deren Vorhandensein mit der ausgewählten Sterilisationsdosis ein SAL von  $10^{-6}$  erreicht wird. Die  $VD_{\max}$ -Dosis, die der ausgewählten Sterilisationsdosis und dem durchschnittlichen Bioburden entspricht, wird aus einer zweiten Tabelle abgelesen; sie ist die Dosis, die für den Versuch mit der Verifizierungsdosis verwendet wird. Zehn Produkteinheiten oder Teile davon (sofern zutreffend, siehe 5.2) werden der

$VD_{\max}^{SD}$ -Dosis ausgesetzt und jede Einheit wird einzeln einer Prüfung der Sterilität unterzogen. Wenn bei den 10 Prüfungen der Sterilität nicht mehr als eine positiv ausfällt, ist die vorab ausgewählte Sterilisationsdosis bestätigt.

Die in diesem Dokument angegebenen  $VD_{\max}$ -Verfahren gelten für ausgewählte Sterilisationsdosen von 17,5 kGy, 20 kGy, 22,5 kGy, 27,5 kGy, 30 kGy, 32,5 kGy und 35 kGy. Zur Unterscheidung dieser Anwendungen der Methode  $VD_{\max}$  und der damit verbundenen Wertesätze für die Verifizierungsdosis wird dem Ausdruck  $VD_{\max}$  ggf. ein hochgestellter Wert hinzugefügt, d. h.  $VD_{\max}^{SD}$ , wobei SD die ausgewählte Sterilisationsdosis ist.

**ANMERKUNG** Bei der Betrachtung der  $VD_{\max}^{SD}$ -Werte für die verschiedenen Level des durchschnittlichen Bioburden, die in den einzelnen Tabellen in Abschnitt 8 angegeben sind, wird eine Änderung der Beziehung zwischen dem Bioburden und dem  $VD_{\max}^{SD}$ -Wert deutlich. Bis zu einem bestimmten Bioburden-Level steigen die Werte mit zunehmendem Bioburden erwartungsgemäß an. Bei einem bestimmten Bioburden-Level erreicht  $VD_{\max}^{SD}$  jedoch ein Maximum, und bei höheren Bioburden-Levels nehmen die entsprechenden  $VD_{\max}^{SD}$ -Werte progressiv ab. Bei der Methode  $VD_{\max}^{17,5}$  beispielsweise steigen die  $VD_{\max}^{17,5}$ -Werte bis zu einem Bioburden-Level von 2,5 progressiv an. Bei einem Bioburden von 2,5 erreicht der Wert von  $VD_{\max}^{17,5}$  jedoch ein Maximum, und bei höheren Bioburden-Levels nehmen die entsprechenden  $VD_{\max}^{17,5}$ -Werte ab. Ein ähnlicher Anstieg mit anschließendem Rückgang ist bei den anderen  $VD_{\max}^{SD}$ -Verfahren zu beobachten. Dieses Verhalten ist nicht auf einen Fehler in den Tabellen oder bei der Berechnung der  $VD_{\max}$ -Werte zurückzuführen. Es ist die unvermeidliche Folge davon, dass in die Methode  $VD_{\max}^{SD}$  der gleiche Grad an Konservativität eingeführt wurde wie bei Methode 1 (siehe Kowalski und Tallentire [11]).

## **6.2 Vorgehensweise bei Methode $VD_{\max}^{SD}$ im Fall von mehreren Produktionschargen**

### **6.2.1 Allgemeines**

**6.2.1.1** Bei der Anwendung der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  muss bei Produkten mit einem durchschnittlichen Bioburden von weniger als 1,0 die gesamte Produkteinheit verwendet werden, während für Produkte mit einem durchschnittlichen Bioburden von 1,0 oder mehr ein SIP verwendet werden darf (siehe 5.2.5).

**6.2.1.2** Bei der Anwendung der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  müssen die nachstehenden sechs Schritte befolgt werden.

**ANMERKUNG** Praktische Beispiele siehe 9.1 und 9.2.

### **6.2.2 Schritt 1: Gewinnung von Produktproben**

Aus drei unabhängigen Produktionschargen werden jeweils 10 Produkteinheiten nach 5.1, 5.2 (soweit zutreffend) und 5.3 ausgewählt.

Das Produkt wird auch für die Durchführung des Versuchs mit der Verifizierungsdosis benötigt (siehe 6.2.6.1), und es ist möglich, dass zusätzliches Produkt benötigt wird, um die Eignung eines SIP kleiner eins zu validieren (siehe 5.2.5) oder um einen Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis durchzuführen (siehe 6.2.7.2 und 6.2.8).

### **6.2.3 Schritt 2: Bestimmung des durchschnittlichen Bioburden**

**6.2.3.1** Bei der Bestimmung des Bioburden wird der Korrekturfaktor angewendet (siehe ISO 11737-1).

**6.2.3.2** Es wird der Bioburden von jeder der ausgewählten Produkteinheiten bestimmt und Folgendes berechnet:

- a) der durchschnittliche Bioburden je Einheit für jede der drei Chargen von Produkteinheiten (durchschnittlicher Chargen-Bioburden);
- b) der durchschnittliche Bioburden je Einheit für alle ausgewählten Produkteinheiten (durchschnittlicher Gesamt-Bioburden).

Der Bioburden wird in der Regel an einzelnen Produkteinheiten bestimmt, aber wenn der Bioburden niedrig ist (z. B. kleiner als 10), ist es zulässig, die 10 Produkteinheiten zur Bestimmung des durchschnittlichen Bioburden zusammenzufassen. Diese Leitlinie gilt nicht für SIP; SIP sollten nicht zusammengefasst werden, sondern es sollte ein größerer SIP gewählt werden (siehe 5.2.5).

**ANMERKUNG** Werden bei der Bestimmung des Bioburden keine Kolonien beobachtet, wird dies mitunter als „unter der Nachweisgrenze“ angegeben. Die Verwendung der Nachweisgrenze als Bioburden-Wert bei der Berechnung des durchschnittlichen Bioburden kann zu einer Überschätzung des durchschnittlichen Bioburden führen. Eine Überschätzung kann dazu führen, dass eine zu hohe Sterilisationsdosis und folglich ein hoher Wert für  $VD_{max}^{SD}$  gewählt wird, wodurch die Validität des Versuchs mit der Verifizierungsdosis beeinträchtigt wird. Durch die Wahl eines Ansatzes mit niedriger Nachweisgrenze bei der Bestimmung des Bioburden kann eine solche Überschätzung reduziert werden (siehe ISO 11737-1:2018, A.6.1.1).

Bei einem SIP kleiner 1,0 wird der durchschnittliche Bioburden für die gesamte Produkteinheit (SIP gleich 1,0) berechnet, indem jeder der drei SIP-chargenbezogenen durchschnittlichen Bioburden und der für die SIP ermittelte durchschnittliche Gesamt-Bioburden durch den SIP-Wert geteilt wird.

### 6.2.4 Schritt 3: Ermittlung der ausgewählten Sterilisationsdosis

**6.2.4.1** Zur Ermittlung der ausgewählten Sterilisationsdosis müssen die Werte des durchschnittlichen Bioburden für die gesamte Produkteinheit (SIP gleich 1,0) verwendet werden (siehe 6.2.3.2).

**6.2.4.2** Die ausgewählte Sterilisationsdosis wird Tabelle 3 entnommen. Bei der Ermittlung dieser Dosis darf keiner der drei in Schritt 2 chargenbezogen ermittelten durchschnittlichen Bioburden (SIP gleich 1,0) größer als der zugehörige Höchstwert des in Tabelle 3 angegebenen durchschnittlichen Bioburden sein.

**6.2.4.3** Es darf eine höhere Sterilisationsdosis ausgewählt werden als die niedrigste Dosis, die die Anforderung in 6.2.4.2 erfüllt. Gründe für die Wahl einer höheren Dosis können sich auf Faktoren stützen wie:

- a) die Differenz zwischen dem durchschnittlichen Bioburden und dem Höchstwert, der mit der ausgewählten Sterilisationsdosis verbunden ist;
- b) verfügbare Daten über die Schwankungen der Anzahl und der Arten von Mikroorganismen, aus denen sich der Bioburden zusammensetzt;
- c) verfügbare Daten über die mikrobiologische Qualität ähnlicher Produkte, einschließlich der Ergebnisse von Sterilisationsdosisüberprüfungen;
- d) die Materialien, aus denen das Produkt besteht, und die Kontrolle der mikrobiologischen Qualität der Materialien;
- e) den Herstellungsprozess und die damit verbundenen Kontroll- und Überwachungsverfahren, insbesondere die Schritte, die sich auf den Bioburden oder dessen Resistenz auswirken; und
- f) die Herstellungsumgebung, insbesondere das Ausmaß der mikrobiologischen Kontrolle und Überwachung, sowie die verfügbaren Daten über die Stabilität der Herstellungsumgebung im Laufe der Zeit.

**Tabelle 3 — Höchstwert des durchschnittlichen Bioburden für die Auswahl einer vorgegebenen Sterilisationsdosis**

| Höchstwert des durchschnittlichen Bioburden<br>(SIP gleich 1,0) | Ausgewählte Sterilisationsdosis<br>kGy |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 9,0                                                             | 17,5                                   |
| 45                                                              | 20                                     |
| 220                                                             | 22,5                                   |
| 5 000                                                           | 27,5                                   |
| 23 000                                                          | 30                                     |
| 100 000                                                         | 32,5                                   |
| 440 000                                                         | 35                                     |

#### 6.2.5 Schritt 4: Ermittlung von $VD_{\max}^{SD}$

**6.2.5.1** Anhand von Tabelle 4 wird die Tabelle in Abschnitt 8 ermittelt, die den Wert für  $VD_{\max}^{SD}$  bei einem SIP gleich 1,0, den SIP-Dosisreduktionsfaktor und den Dosiserhöhungswert enthält, die bei der ausgewählten Sterilisationsdosis verschiedenen Werten des durchschnittlichen Bioburden entsprechen.

**Tabelle 4 — Tabelle in Abschnitt 8, die der ausgewählten Sterilisationsdosis entspricht**

| Ausgewählte Sterilisationsdosis<br>(kGy) | Entsprechende Tabelle in<br>Abschnitt 8 |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 17,5                                     | Tabelle 5                               |
| 20                                       | Tabelle 6                               |
| 22,5                                     | Tabelle 7                               |
| 27,5                                     | Tabelle 8                               |
| 30                                       | Tabelle 9                               |
| 32,5                                     | Tabelle 10                              |
| 35                                       | Tabelle 11                              |

**6.2.5.2** Die drei chargenbezogenen durchschnittlichen Bioburden werden mit dem in Schritt 2 ermittelten durchschnittlichen Gesamt-Bioburden verglichen und es wird bestimmt, ob einer der chargenbezogenen durchschnittlichen Bioburden mindestens zweimal so hoch ist wie der durchschnittliche Gesamt-Bioburden.

**6.2.5.3** Aus der ermittelten Tabelle in Abschnitt 8 wird der Wert für  $VD_{\max}^{SD}$  bei einem SIP gleich 1,0 ermittelt, wobei eine der folgenden Angaben als durchschnittlicher Bioburden verwendet wird:

- a) wenn ein chargenbezogener durchschnittlicher Bioburden mindestens zweimal so hoch ist wie der durchschnittliche Gesamt-Bioburden, wird der höchste chargenbezogene durchschnittliche Bioburden verwendet; oder

- b) wenn keiner der chargenbezogenen durchschnittlichen Bioburden mindestens zweimal so hoch ist wie der durchschnittliche Gesamt-Bioburden, wird der durchschnittliche Gesamt-Bioburden verwendet.

Ist für einen SIP gleich 1,0 der durchschnittliche Bioburden in der ermittelten Tabelle in Abschnitt 8 nicht angegeben, so wird der nächsthöhere in der Tabelle angegebene Bioburden-Wert herangezogen, um den Wert für  $VD_{\max}^{SD}$  bei einem SIP gleich 1,0 zu bestimmen.

Bei einem SIP kleiner 1,0 wird der in Schritt 2 (6.2.3.2) berechnete durchschnittliche Bioburden für die gesamte Produkteinheit (SIP gleich 1,0) verwendet, um die ermittelte Tabelle in Abschnitt 8 heranzuziehen. Ist der berechnete durchschnittliche Bioburden nicht in der ermittelten Tabelle in Abschnitt 8 angegeben, so wird der nächsthöhere in der Tabelle angegebene Bioburden-Wert verwendet, um den Wert für  $VD_{\max}^{SD}$  bei einem SIP gleich 1,0 sowie den entsprechenden SIP-Dosisreduktionsfaktor zu ermitteln. Zur Berechnung des SIP- $VD_{\max}^{SD}$  wird Gleichung (1) verwendet (siehe Kowalski und Tallentire [11]).

$$SIP \cdot VD_{\max}^{SD} = (SIP \text{ equal to } 1,0 \cdot VD_{\max}^{SD}) + (SIP \text{ dose reduction factor} \times \log SIP) \quad (1)$$

Die Verwendung eines SIP kleiner 1,0 ist nicht zulässig für Produkte mit einem durchschnittlichen Bioburden unter 1,0 (siehe 6.2.1.1).

#### 6.2.6 Schritt 5: Durchführung des Versuchs mit der Verifizierungsdosis

**6.2.6.1** Aus einer einzelnen Produktcharge werden 10 Produkteinheiten ausgewählt. Die 10 Produkteinheiten für die Durchführung von Schritt 5 dürfen aus einer der Chargen ausgewählt werden, an denen in Schritt 2 eine Bioburden-Bestimmung durchgeführt wurde, oder aus einer vierten Charge, die unter Bedingungen hergestellt wurde, die für die übliche Produktion repräsentativ sind (siehe 5.3).

**6.2.6.2** Diese Produkteinheiten werden mit der  $VD_{\max}^{SD}$  bestrahlt, die, wie jeweils zutreffend, der ermittelten Tabelle in Abschnitt 8 entnommen oder nach Gleichung (1) berechnet wurde.

Die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis darf  $VD_{\max}^{SD}$  um nicht mehr als 10 % oder 0,1 kGy überschreiten, je nachdem, welcher Wert höher ist.

Eine Toleranz von 0,1 kGy ist zulässig, um der Leistungsfähigkeit und Praxistauglichkeit von Bestrahlungsanlagen bei der Abgabe und Messung von  $VD_{\max}^{SD}$ -Dosen unter 1,0 kGy Rechnung zu tragen.

Das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis sollte nicht weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$  betragen.

Die abgegebene Dosis wird bestimmt (siehe 5.5).

Übersteigt die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis  $VD_{\max}^{SD}$  um mehr als 10 % oder 0,1 kGy, je nachdem, welcher Wert höher ist, muss der Versuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden.

Beträgt das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$ , so darf der Versuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden. Beträgt diese mittlere Dosis weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$  und werden bei der Durchführung von Prüfungen der Sterilität akzeptable Ergebnisse erzielt (siehe 6.2.7), muss der Versuch mit der Verifizierungsdosis nicht wiederholt werden.

**6.2.6.3** Jedes bestrahlte Produkt wird einzeln einer Prüfung der Sterilität unterzogen (siehe 5.4.1) und die Anzahl der positiven Prüfungen der Sterilität wird aufgezeichnet.

## 6.2.7 Schritt 6: Auswertung der Ergebnisse

**6.2.7.1** Wenn von den 10 durchgeführten Prüfungen der Sterilität nicht mehr als eine positiv ausfällt, wird die Verifizierung akzeptiert, und damit ist die ausgewählte Sterilisationsdosis bestätigt.

**6.2.7.2** Fallen zwei Prüfungen der Sterilität positiv aus, wird ein Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis durchgeführt (siehe 6.2.8).

**6.2.7.3** Fallen drei oder mehr Prüfungen der Sterilität positiv aus, wird die Verifizierung nicht akzeptiert, da die ausgewählte Sterilisationsdosis ungeeignet sein kann.

Wenn das Auftreten dieser positiven Prüfungen der Sterilität auf eine fehlerhafte Durchführung der Bioburden-Bestimmung oder der Prüfungen der Sterilität, eine fehlerhafte Abgabe der  $VD_{\max}^{SD}$  oder eine speziell mit dem Bioburden zusammenhängende Ursache zurückgeführt werden kann, werden Korrekturmaßnahmen eingeleitet, und der Versuch mit der Verifizierungsdosis wird unter Verwendung weiterer 10 Produkteinheiten aus einer Charge, die unter für die übliche Produktion repräsentativen Bedingungen hergestellt wurde, wiederholt. Ändert sich infolge der Korrekturmaßnahmen die Schätzung des durchschnittlichen Bioburden, wird bei der Wiederholung des Versuchs mit der Verifizierungsdosis die  $VD_{\max}^{SD}$  (6.2.5) verwendet, die dem geänderten durchschnittlichen Bioburden entspricht. Bleibt die Schätzung des durchschnittlichen Bioburden unverändert, wird die gleiche  $VD_{\max}^{SD}$  verwendet wie bei dem nicht akzeptierten Versuch mit der Verifizierungsdosis. Die Ergebnisse des wiederholten Versuchs mit der Verifizierungsdosis werden nach 6.2.7 ausgewertet.

Kann das Auftreten dieser positiven Prüfungen der Sterilität nicht auf eine fehlerhafte Durchführung der Bioburden-Bestimmung oder der Prüfungen der Sterilität, eine fehlerhafte Abgabe der  $VD_{\max}^{SD}$  oder eine speziell mit dem Bioburden zusammenhängende Ursache zurückgeführt werden, gilt die ausgewählte Sterilisationsdosis als nicht bestätigt, und es muss ein anderer Ansatz zur Ermittlung einer Sterilisationsdosis verwendet werden. Andere Ansätze sind:

- a) Auswahl und Bestätigung einer höheren Sterilisationsdosis als derjenigen, für die die Verifizierung mit der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  nicht akzeptiert wurde, beginnend mit Schritt 3 (6.2.4);
- b) Verfahren 1;
- c) Verfahren 2; und
- d) ein Verfahren, das hinsichtlich des Erreichens eines SAL von höchstens  $10^{-6}$  die gleiche Sicherheit bietet wie andere Verfahren zur Dosisermittlung.

## 6.2.8 Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis

### 6.2.8.1 Allgemeines

Wenn ein Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis durchzuführen ist (siehe 6.2.7.2), sind die nachstehenden drei Schritte zu befolgen.

### 6.2.8.2 Schritt 1: Gewinnung von Produktproben

Aus einer einzelnen Produktcharge werden 10 Produkteinheiten ausgewählt. Die 10 Produkteinheiten für die Durchführung des Bestätigungsversuchs mit der Verifizierungsdosis dürfen aus einer der Chargen, an denen in Schritt 2 eine Bioburden-Bestimmung durchgeführt wurde (siehe 6.2.3), aus der in Schritt 5 verwendeten vierten Charge (siehe 6.2.6.1) oder aus einer Charge, die unter Bedingungen hergestellt wurde, die für die übliche Produktion repräsentativ sind (siehe 5.3), ausgewählt werden.

### 6.2.8.3 Schritt 2: Durchführung eines Bestätigungsversuchs mit der Verifizierungsdosis

#### 6.2.8.3.1 Diese Produkteinheiten werden mit der nach 6.2.5 ermittelten $VD_{\max}^{SD}$ bestrahlt.

Die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis darf  $VD_{\max}^{SD}$  um nicht mehr als 10 % oder 0,1 kGy überschreiten, je nachdem, welcher Wert höher ist.

Eine Toleranz von 0,1 kGy ist zulässig, um der Leistungsfähigkeit und Praxistauglichkeit von Bestrahlungsanlagen bei der Abgabe und Messung von  $VD_{\max}^{SD}$ -Dosen unter 1,0 kGy Rechnung zu tragen.

Das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis sollte nicht weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$  betragen.

Die abgegebene Dosis wird bestimmt (siehe 5.5).

Übersteigt die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis  $VD_{\max}^{SD}$  um mehr als 10 % oder 0,1 kGy, je nachdem, welcher Wert höher ist, muss der Versuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden.

Beträgt das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$ , darf der Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden. Beträgt diese mittlere Dosis weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$  und werden bei der Durchführung der Prüfungen der Sterilität akzeptable Ergebnisse erzielt (siehe 6.2.8.4), muss der Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis nicht wiederholt zu werden.

**6.2.8.3.2** Jedes bestrahlte Produkt wird einzeln einer Prüfung der Sterilität unterzogen (siehe 5.4.1) und die Anzahl der positiven Prüfungen der Sterilität wird aufgezeichnet.

### 6.2.8.4 Schritt 3: Auswertung der Ergebnisse

**6.2.8.4.1** Wenn keine der 10 durchgeführten Prüfungen der Sterilität positiv ausfällt, wird die Bestätigungsverifizierung akzeptiert, und damit ist die ausgewählte Sterilisationsdosis bestätigt.

**6.2.8.4.2** Treten positive Prüfungen der Sterilität auf, wird die Bestätigungsverifizierung nicht akzeptiert, da die ausgewählte Sterilisationsdosis ungeeignet sein kann.

Wenn das Auftreten dieser positiven Prüfungen der Sterilität auf eine fehlerhafte Durchführung der Prüfungen der Sterilität, eine fehlerhafte Abgabe der  $VD_{\max}^{SD}$  oder eine speziell mit dem Bioburden zusammenhängende Ursache zurückgeführt werden kann, werden Korrekturmaßnahmen eingeleitet und der Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis wird unter Verwendung weiterer 10 Produkteinheiten aus einer Charge, die unter für die übliche Produktion repräsentativen Bedingungen hergestellt wurde, sowie mit der gleichen  $VD_{\max}^{SD}$ , die ursprünglich eingesetzt wurde, wiederholt. Die Ergebnisse des wiederholten Bestätigungsversuchs mit der Verifizierungsdosis werden nach 6.2.8.4 ausgewertet.

Kann das Auftreten dieser positiven Prüfungen auf Sterilität nicht auf eine fehlerhafte Durchführung der Prüfungen der Sterilität, eine fehlerhafte Abgabe der  $VD_{\max}^{SD}$  oder eine speziell mit dem Bioburden zusammenhängende Ursache zurückgeführt werden, gilt die ausgewählte Sterilisationsdosis als nicht bestätigt, und es muss ein anderer Ansatz zur Ermittlung einer Sterilisationsdosis verwendet werden. Andere Ansätze sind:

- a) Auswahl und Bestätigung einer höheren Sterilisationsdosis als derjenigen, für die die Verifizierung mit der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  nicht akzeptiert wurde, beginnend mit Schritt 3 (6.2.4);
- b) Verfahren 1;
- c) Verfahren 2; und
- d) ein Verfahren, das hinsichtlich des Erreichens eines SAL von höchstens  $10^{-6}$  die gleiche Sicherheit bietet wie andere Verfahren zur Dosisermittlung.

## 6.3 Vorgehensweise bei Methode $VD_{\max}^{SD}$ im Fall einer einzelnen Produktionscharge

### 6.3.1 Hintergrund

Dieses Verfahren stellt eine Anpassung der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  dar und ist ausschließlich zur Verwendung bei der Bestätigung einer ausgewählten Sterilisationsdosis für eine einzelne Produktionscharge vorgesehen.

### 6.3.2 Allgemeines

**6.3.2.1** Bei der Anwendung der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  muss bei Produkten mit einem durchschnittlichen Bioburden von weniger als 1,0 die gesamte Produkteinheit verwendet werden, während für Produkte mit einem durchschnittlichen Bioburden von mehr als 0,9 ein SIP verwendet werden darf (siehe 5.2.5).

**6.3.2.2** Ein Produkt, das in der Lage ist, mikrobielles Wachstum zu begünstigen, sollte im Zeitraum zwischen der Herstellung der einzelnen Produktionschargen und der Sterilisation unter Bedingungen gelagert werden, die ein solches Wachstum verhindern.

**6.3.2.3** Bei der Anwendung der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  müssen die nachstehenden sechs Schritte befolgt werden.

### 6.3.3 Schritt 1: Gewinnung von Produktproben

Aus einer einzelnen Produktionscharge werden 10 Produkteinheiten nach 5.1, 5.2 (soweit zutreffend) und 5.3 ausgewählt.

Das Produkt wird auch für die Durchführung des Versuchs mit der Verifizierungsdosis benötigt (siehe 6.3.7), und es kann sein, dass zusätzliches Produkt benötigt wird, um die Eignung eines SIP kleiner eins zu validieren (siehe 5.2.5) oder um einen Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis durchzuführen (siehe 6.3.9).

### 6.3.4 Schritt 2: Bestimmung des durchschnittlichen Bioburden

**6.3.4.1** Bei der Bestimmung des Bioburden wird der Korrekturfaktor angewendet (siehe ISO 11737-1).

**6.3.4.2** Der Bioburden von jeder der ausgewählten Produkteinheiten wird bestimmt und der durchschnittliche Bioburden wird berechnet.

Der Bioburden wird in der Regel an einzelnen Produkteinheiten bestimmt, aber wenn der Bioburden niedrig ist (z. B. kleiner als 10), ist es zulässig, die 10 Produkteinheiten zur Bestimmung des durchschnittlichen Bioburden zusammenzufassen. Diese Leitlinie gilt nicht für SIP; SIP sollten nicht zusammengefasst werden, sondern es sollte ein größerer SIP gewählt werden (siehe 5.2.5).

**ANMERKUNG** Werden bei der Bestimmung des Bioburden keine Kolonien beobachtet, wird dies mitunter als „unter der Nachweisgrenze“ angegeben. Die Verwendung der Nachweisgrenze als Bioburden-Wert bei der Berechnung des durchschnittlichen Bioburden kann zu einer Überschätzung des durchschnittlichen Bioburden führen. Eine Überschätzung kann dazu führen, dass eine zu hohe Sterilisationsdosis und folglich ein hoher Wert für  $VD_{\max}^{SD}$  gewählt wird, wodurch die Validität des Versuchs mit der Verifizierungsdosis beeinträchtigt wird. Durch die Wahl eines Ansatzes mit niedriger Nachweisgrenze bei der Bestimmung des Bioburden kann eine solche Überschätzung reduziert werden (siehe ISO 11737-1:2018, A.6.1.1).

Bei einem SIP kleiner 1,0 wird der durchschnittliche Bioburden für die gesamte Produkteinheit (SIP gleich 1,0) berechnet, indem der SIP-chargebezogene durchschnittliche Bioburden durch den SIP-Wert geteilt wird.

### 6.3.5 Schritt 3: Ermittlung der ausgewählten Sterilisationsdosis

**6.3.5.1** Zur Ermittlung der ausgewählten Sterilisationsdosis muss der Wert des durchschnittlichen Bioburden für die gesamte Produkteinheit (SIP gleich 1,0) verwendet werden (siehe 6.3.4.2).

**6.3.5.2** Die ausgewählte Sterilisationsdosis wird Tabelle 3 entnommen. Bei der Ermittlung dieser Dosis darf der in Schritt 2 chargenbezogen ermittelte durchschnittliche Bioburden (SIP gleich 1,0) nicht größer als der zugehörige Höchstwert des in Tabelle 3 angegebenen durchschnittlichen Bioburden sein.

**6.3.5.3** Es darf eine höhere Sterilisationsdosis ausgewählt werden als die niedrigste Dosis, die die Anforderung in 6.3.5.2 erfüllt. Gründe für die Wahl einer höheren Dosis können sich auf Faktoren stützen wie:

- a) die Differenz zwischen dem durchschnittlichen Bioburden und dem mit der ausgewählten Sterilisationsdosis verbundenen Höchstwert;
- b) verfügbare Daten über die Schwankungen der Anzahl und der Arten von Mikroorganismen, aus denen sich der Bioburden zusammensetzt;
- c) verfügbare Daten über die mikrobiologische Qualität ähnlicher Produkte, einschließlich der Ergebnisse von Sterilisationsdosisüberprüfungen;
- d) die Materialien, aus denen das Produkt besteht, und die Kontrolle der mikrobiologischen Qualität der Materialien;
- e) den Herstellungsprozess und die damit verbundenen Kontroll- und Überwachungsverfahren, insbesondere die Schritte, die sich auf den Bioburden oder dessen Resistenz auswirken; und
- f) die Herstellungsumgebung, insbesondere das Ausmaß der mikrobiologischen Kontrolle und Überwachung, sowie die verfügbaren Daten über die Stabilität der Herstellungsumgebung im Laufe der Zeit.

#### **6.3.6 Schritt 4: Ermittlung von $VD_{\max}^{SD}$**

**6.3.6.1** Anhand von Tabelle 4 wird die Tabelle in Abschnitt 8 ermittelt, die den Wert für  $VD_{\max}^{SD}$  bei einem SIP gleich 1,0, den SIP-Dosisreduktionsfaktor und den Dosiserhöhungswert enthält, die bei der ausgewählten Sterilisationsdosis verschiedenen Werten des durchschnittlichen Bioburden entsprechen.

**6.3.6.2** Aus der ermittelten Tabelle wird der Wert für  $VD_{\max}^{SD}$  bei einem SIP gleich 1,0 ermittelt, wobei der durchschnittliche Bioburden für die gesamte Produkteinheit (SIP gleich 1,0) verwendet wird.

Ist für einen SIP gleich 1,0 der durchschnittliche Bioburden in der ermittelten Tabelle in Abschnitt 8 nicht angegeben, so wird der nächsthöhere in der Tabelle angegebene Bioburden-Wert herangezogen, um den Wert für  $VD_{\max}^{SD}$  bei einem SIP gleich 1,0 zu bestimmen.

Bei einem SIP kleiner 1,0 wird der in Schritt 2 (6.3.4.2) berechnete durchschnittliche Bioburden für die gesamte Produkteinheit (SIP gleich 1,0) verwendet, um die ermittelte Tabelle in Abschnitt 8 heranzuziehen. Ist der berechnete durchschnittliche Bioburden nicht in der Tabelle angegeben, wird der nächstgelegene tabellarische Wert verwendet, der höher als der durchschnittliche Bioburden ist, um den Wert für  $VD_{\max}^{SD}$  bei SIP gleich 1,0 sowie den entsprechenden SIP-Dosisreduktionsfaktor zu ermitteln. Zur Berechnung der SIP- $VD_{\max}^{SD}$  wird Gleichung (1) (siehe 6.2.5.3) verwendet (siehe Kowalski und Tallentire [11]).

**ANMERKUNG** Die Verwendung eines SIP kleiner 1,0 ist nicht zulässig für Produkte mit einem durchschnittlichen Bioburden unter 1,0 (6.3.2.1).

#### **6.3.7 Schritt 5: Durchführung des Versuchs mit der Verifizierungsdosis**

**6.3.7.1** Aus der einzelnen Produktcharge werden 10 Produkteinheiten ausgewählt.

**6.3.7.2** Diese Produkteinheiten werden mit der  $VD_{\max}^{SD}$  bestrahlt, die, wie jeweils zutreffend, der ermittelten Tabelle in Abschnitt 8 entnommen oder nach Gleichung (1) abgeleitet wird.

Die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis darf  $VD_{\max}^{SD}$  um nicht mehr als 10 % oder 0,1 kGy überschreiten, je nachdem, welcher Wert höher ist.

Eine Toleranz von 0,1 kGy ist zulässig, um der Leistungsfähigkeit und Praxistauglichkeit von Bestrahlungsanlagen bei der Abgabe und Messung von  $VD_{\max}^{SD}$ -Dosen unter 1,0 kGy Rechnung zu tragen.

Das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis sollte nicht weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$  betragen.

Die abgegebene Dosis wird bestimmt (siehe 5.5).

Übersteigt die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis  $VD_{\max}^{SD}$  um mehr als 10 % oder 0,1 kGy, je nachdem, welcher Wert höher ist, muss der Versuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden.

Beträgt das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$ , so darf der Versuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden. Beträgt diese mittlere Dosis weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$  und werden bei der Durchführung von Prüfungen der Sterilität akzeptable Ergebnisse erzielt (siehe 6.3.8), muss der Versuch mit der Verifizierungsdosis nicht wiederholt werden.

**6.3.7.3** Jedes bestrahlte Produkt wird einzeln einer Prüfung der Sterilität unterzogen (siehe 5.4.1) und die Anzahl der positiven Prüfungen der Sterilität wird aufgezeichnet.

### **6.3.8 Schritt 6: Auswertung der Ergebnisse**

**6.3.8.1** Wenn von den 10 durchgeführten Prüfungen der Sterilität nicht mehr als eine positiv ausfällt, wird die Verifizierung akzeptiert, und damit ist die ausgewählte Sterilisationsdosis bestätigt.

**6.3.8.2** Fallen zwei Prüfungen der Sterilität positiv aus, wird ein Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis durchgeführt (siehe 6.3.9).

**6.3.8.3** Fallen drei oder mehr Prüfungen der Sterilität positiv aus, wird die Verifizierung nicht akzeptiert, da die ausgewählte Sterilisationsdosis ungeeignet sein kann.

Wenn das Auftreten dieser positiven Prüfungen der Sterilität auf eine fehlerhafte Durchführung der Bioburden-Bestimmung oder der Prüfungen der Sterilität, eine fehlerhafte Abgabe der  $VD_{\max}^{SD}$  oder eine speziell mit dem Bioburden zusammenhängende Ursache zurückgeführt werden kann, werden Korrekturmaßnahmen eingeleitet und der Versuch mit der Verifizierungsdosis wird unter Verwendung weiterer 10 Produkteinheiten wiederholt. Ändert sich infolge der Korrekturmaßnahmen die Schätzung des durchschnittlichen Bioburden, wird die  $VD_{\max}^{SD}$  (6.3.6) verwendet, die dem geänderten durchschnittlichen Bioburden entspricht. Bleibt die Schätzung des durchschnittlichen Bioburden unverändert, wird die gleiche  $VD_{\max}^{SD}$  verwendet wie bei dem nicht akzeptierten Versuch mit der Verifizierungsdosis. Die Ergebnisse des wiederholten Versuchs mit der Verifizierungsdosis werden nach 6.3.8 ausgewertet.

Kann das Auftreten dieser positiven Prüfungen der Sterilität nicht auf eine fehlerhafte Durchführung der Bioburden-Bestimmung oder der Prüfungen der Sterilität, eine fehlerhafte Abgabe der  $VD_{\max}^{SD}$  oder eine speziell mit dem Bioburden zusammenhängende Ursache zurückgeführt werden, gilt die ausgewählte Sterilisationsdosis als nicht bestätigt, und es muss ein anderer Ansatz zur Ermittlung einer Sterilisationsdosis verwendet werden. Andere Ansätze sind:

- a) Auswahl und Bestätigung einer höheren Sterilisationsdosis als derjenigen, für die die Verifizierung mit der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  nicht akzeptiert wurde, beginnend mit Schritt 3 (6.3.5);
- b) Verfahren 1;
- c) Verfahren 2; und
- d) ein Verfahren, das hinsichtlich des Erreichens eines SAL von höchstens  $10^{-6}$  die gleiche Sicherheit bietet wie andere Verfahren zur Dosisermittlung.

### 6.3.9 Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis

#### 6.3.9.1 Allgemeines

Wenn ein Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis durchzuführen ist (siehe 6.3.8.2), sind die nachstehenden drei Schritte zu befolgen.

#### 6.3.9.2 Schritt 1: Gewinnung von Produktproben

Aus der einzelnen Produktcharge werden 10 Produkteinheiten ausgewählt.

#### 6.3.9.3 Schritt 2: Durchführung eines Bestätigungsversuchs mit der Verifizierungsdosis

##### 6.3.9.3.1 Diese Produkteinheiten werden mit der nach 6.3.6 ermittelten $VD_{\max}^{SD}$ bestrahlt.

Die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis darf  $VD_{\max}^{SD}$  um nicht mehr als 10 % oder 0,1 kGy überschreiten, je nachdem, welcher Wert höher ist.

Eine Toleranz von 0,1 kGy ist zulässig, um der Leistungsfähigkeit und Praxistauglichkeit von Bestrahlungsanlagen bei der Abgabe und Messung von  $VD_{\max}^{SD}$ -Dosen unter 1,0 kGy Rechnung zu tragen.

Das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis sollte nicht weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$  betragen.

Die abgegebene Dosis wird bestimmt (siehe 5.5).

Übersteigt die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis  $VD_{\max}^{SD}$  um mehr als 10 % oder 0,1 kGy, je nachdem, welcher Wert höher ist, so muss der Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden.

Beträgt das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$ , darf der Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden. Beträgt diese mittlere Dosis weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$  und werden bei der Durchführung der Prüfungen der Sterilität akzeptable Ergebnisse erzielt (siehe 6.3.9.4), muss der Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis nicht wiederholt werden.

**6.3.9.3.2** Jedes bestrahlte Produkt wird einzeln einer Prüfung der Sterilität unterzogen (siehe 5.4.1) und die Anzahl der positiven Prüfungen der Sterilität wird aufgezeichnet.

#### 6.3.9.4 Schritt 3: Auswertung der Ergebnisse

**6.3.9.4.1** Wenn keine der 10 durchgeführten Prüfungen der Sterilität positiv ausfällt, wird die Bestätigungsverifizierung akzeptiert, und damit ist die ausgewählte Sterilisationsdosis bestätigt.

**6.3.9.4.2** Treten positive Prüfungen der Sterilität auf, wird die Bestätigungsverifizierung nicht akzeptiert, da die ausgewählte Sterilisationsdosis ungeeignet sein kann.

Wenn das Auftreten dieser positiven Prüfungen der Sterilität auf eine fehlerhafte Durchführung der Prüfungen der Sterilität, eine fehlerhafte Abgabe der  $VD_{\max}^{SD}$  oder eine speziell mit dem Bioburden zusammenhängende Ursache zurückgeführt werden kann ist, werden Korrekturmaßnahmen eingeleitet und der Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis wird unter Verwendung weiterer 10 Produkteinheiten und mit der gleichen  $VD_{\max}^{SD}$ , die ursprünglich eingesetzt wurde, wiederholt. Die Ergebnisse des wiederholten Bestätigungsversuchs mit der Verifizierungsdosis werden nach 6.3.9.4 ausgewertet.

Kann das Auftreten dieser positiven Prüfungen auf Sterilität nicht auf eine fehlerhafte Durchführung der Prüfungen der Sterilität, eine fehlerhafte Abgabe der  $VD_{\max}^{SD}$  oder eine speziell mit dem Bioburden zusammenhängende Ursache zurückgeführt werden, gilt die ausgewählte Sterilisationsdosis als nicht bestätigt, und es muss ein anderer Ansatz zur Ermittlung einer Sterilisationsdosis verwendet werden. Andere Ansätze sind:

- a) Auswahl und Bestätigung einer höheren Sterilisationsdosis als derjenigen, für die die Verifizierung mit der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  nicht akzeptiert wurde, beginnend mit Schritt 3 (6.3.5);
- b) Verfahren 1;
- c) Verfahren 2; und
- d) ein Verfahren, das hinsichtlich des Erreichens eines SAL von höchstens  $10^{-6}$  die gleiche Sicherheit bietet wie andere Verfahren zur Dosisermittlung.

## 7 Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Verfahrens

### 7.1 Allgemeines

Bei Produkten, die in mehreren Produktionschargen hergestellt werden, werden regelmäßige Bestimmungen des Bioburden und Sterilisationsdosisüberprüfungen durchgeführt, um die beständige Wirksamkeit der festgelegten Sterilisationsdosis zu bestätigen. Die Anforderungen an die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Prozesses nach ISO 11137-1:2006, Abschnitt 12, gelten für eine ausgewählte Sterilisationsdosis, die mit der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  bestätigt wurde. Keine dieser Anforderungen gilt für ein Produkt, das in einer einzigen Produktionscharge hergestellt wird.

### 7.2 Häufigkeit der Bestimmung des Bioburden

Es werden die Anforderungen in ISO 11137-1 befolgt.

### 7.3 Sterilisationsdosisüberprüfung

#### 7.3.1 Häufigkeit

Die Häufigkeit, mit der Sterilisationsdosisüberprüfungen durchgeführt werden, muss ISO 11137-1:2006, 12.1, entsprechen. In Zeiträumen, in denen das Produkt nicht hergestellt wird, sind keine Sterilisationsdosisüberprüfungen erforderlich. Eine Überprüfung der Umgebungs- und Herstellungskontrollen zusammen mit Bestimmungen des Bioburden sollte in Verbindung mit Sterilisationsdosisüberprüfungen durchgeführt werden. Ergibt die Überprüfung, dass die Kontrollen unzureichend sind, müssen entsprechende Maßnahmen ergriffen werden.

#### 7.3.2 Ergebnis

Maßnahmen, die sich aus dem Ergebnis einer Sterilisationsdosisüberprüfung ergeben, sind auf alle Produkte der Produktfamilie anzuwenden (siehe Abschnitt 4).

#### 7.3.3 Verfahren zur Überprüfung einer nach Methode $VD_{\max}^{SD}$ bestätigten Sterilisationsdosis

##### 7.3.3.1 Allgemeines

**7.3.3.1.1** Für die Durchführung einer Sterilisationsdosisüberprüfung für eine ausgewählte Sterilisationsdosis, die mit der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  bestätigt wurde, wird ein SIP verwendet, der dem ursprünglich für die Bestätigung der Sterilisationsdosis verwendeten SIP gleichwertig ist.

**7.3.3.1.2** Bei der Durchführung der Sterilisationsdosisüberprüfung müssen die vier nachstehenden Schritte befolgt werden.

ANMERKUNG Ein praktisches Beispiel findet sich in 9.3.

#### **7.3.3.2 Schritt 1: Gewinnung von Produktproben**

Aus einer einzelnen Produktcharge werden 20 Produkteinheiten nach 5.1, 5.2 (soweit zutreffend) und 5.3 ausgewählt.

#### **7.3.3.3 Schritt 2: Bestimmung des durchschnittlichen Bioburden**

**7.3.3.3.1** Es wird der Korrekturfaktor angewendet, der bei der letzten Validierung des Verfahrens zur Bestimmung des Bioburden ermittelt wurde.

**7.3.3.3.2** Der Bioburden von jeder der 10 Produkteinheiten wird bestimmt und der durchschnittliche Bioburden wird berechnet.

Der Bioburden wird in der Regel an einzelnen Produkteinheiten bestimmt, aber wenn der Bioburden niedrig ist (z. B. kleiner als 10), ist es zulässig, die 10 Produkteinheiten zur Bestimmung des durchschnittlichen Bioburden zusammenzufassen. Diese Leitlinie gilt nicht für SIP; SIP sollten nicht zusammengefasst werden, sondern es sollte ein größerer SIP gewählt werden (siehe 5.2.5).

ANMERKUNG 1 Werden bei der Bestimmung des Bioburden keine Kolonien beobachtet, wird dies mitunter als „unter der Nachweisgrenze“ angegeben. Die Verwendung der Nachweisgrenze als Bioburden-Wert bei der Berechnung des durchschnittlichen Bioburden kann zu einer Überschätzung des Durchschnittswerts führen. Durch die Wahl eines Ansatzes mit niedriger Nachweisgrenze bei der Bestimmung des Bioburden kann eine solche Überschätzung reduziert werden.

ANMERKUNG 2 Diese Bioburden-Daten sind nicht dazu bestimmt, den Wert für  $VD_{max}^{SD}$  bei einem SIP gleich 1,0 für die Sterilisationsdosisüberprüfung zu ermitteln. Sie dienen zur Prozessüberwachung und -steuerung (z. B. Trendanalyse), der Untersuchung des Fehlschlagens der Sterilisationsdosisüberprüfung und der Ermittlung des Dosiserhöhungswertes. Die Anpassung der Verifizierungsdosis ist nicht bei jeder Bioburden-Studie angebracht; bei einer anhaltenden Verschiebung des Grades des Bioburden kann die Sterilisationsdosis jedoch durch eine erneute Dosisfestlegung bestätigt werden (siehe ISO 11137-1).

#### **7.3.3.4 Schritt 3: Durchführung des Versuchs mit der Verifizierungsdosis**

**7.3.3.4.1** 10 Produkteinheiten werden mit der  $VD_{max}^{SD}$  bestrahlt, die bei der letzten erfolgreichen Bestätigung der ausgewählten Sterilisationsdosis verwendet wurde.

Die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis darf  $VD_{max}^{SD}$  um nicht mehr als 10 % oder 0,1 kGy überschreiten, je nachdem, welcher Wert höher ist.

Eine Toleranz von 0,1 kGy ist zulässig, um der Leistungsfähigkeit und Praxistauglichkeit von Bestrahlungsanlagen bei der Abgabe und Messung von  $VD_{max}^{SD}$ -Dosen unter 1,0 kGy Rechnung zu tragen.

Das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis sollte nicht weniger als 90 % der  $VD_{max}^{SD}$  betragen.

Die abgegebene Dosis wird bestimmt (siehe 5.5).

Übersteigt die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis  $VD_{max}^{SD}$  um mehr als 10 % oder 0,1 kGy, je nachdem, welcher Wert höher ist, muss der Versuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden.

Beträgt das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis weniger als 90 % der  $VD_{max}^{SD}$ , so darf der Versuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden.

Beträgt diese mittlere Dosis weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$  und werden bei der Durchführung von Prüfungen der Sterilität akzeptable Ergebnisse erzielt (siehe 7.3.3.5), muss der Versuch mit der Verifizierungsdosis nicht wiederholt werden.

**7.3.3.4.2** Jedes bestrahlte Produkt wird einzeln einer Prüfung der Sterilität unterzogen (siehe 5.4.1), wobei die gleichen Medien und Inkubationsbedingungen verwendet werden wie bei der ursprünglichen Dosisbestätigung. Die Anzahl der positiven Prüfungen der Sterilität wird aufgezeichnet.

#### **7.3.3.5 Schritt 4: Auswertung der Ergebnisse**

**7.3.3.5.1** Wenn von den 10 durchgeführten Prüfungen der Sterilität nicht mehr als eine positiv ausfällt, wird die Sterilisationsdosisüberprüfung akzeptiert.

**7.3.3.5.2** Fallen zwei Prüfungen der Sterilität positiv aus, wird eine bestätigende Sterilisationsdosisüberprüfung durchgeführt (siehe 7.3.3.6).

**7.3.3.5.3** Fallen drei oder mehr Prüfungen der Sterilität positiv aus, wird die Sterilisationsdosisüberprüfung nicht akzeptiert, da die ausgewählte Sterilisationsdosis ungeeignet sein kann.

Wenn das Auftreten dieser positiven Prüfungen der Sterilität auf eine fehlerhafte Durchführung der Prüfungen der Sterilität, eine fehlerhafte Abgabe der  $VD_{\max}^{SD}$  oder eine speziell mit dem Bioburden zusammenhängende Ursache zurückgeführt werden kann, werden Korrekturmaßnahmen eingeleitet und der Versuch mit der Verifizierungsdosis wird sobald wie möglich unter Verwendung weiterer 10 Produkteinheiten einer Charge, die unter für die übliche Produktion repräsentativen Bedingungen hergestellt wurde, sowie mit der gleichen  $VD_{\max}^{SD}$ , die bei der ursprünglichen, nicht akzeptierten Sterilisationsdosisüberprüfung eingesetzt wurde, wiederholt. Die Ergebnisse des wiederholten Versuchs mit der Verifizierungsdosis werden nach 7.3.3.5 ausgewertet.

Kann das Auftreten dieser positiven Prüfungen auf Sterilität nicht auf eine fehlerhafte Durchführung der Prüfungen der Sterilität, eine fehlerhafte Abgabe der  $VD_{\max}^{SD}$  oder eine speziell mit dem Bioburden zusammenhängende Ursache zurückgeführt werden, gilt Folgendes.

a) Fallen drei bis sechs Prüfungen der Sterilität positiv aus, wird die ausgewählte Sterilisationsdosis sofort erhöht (siehe 7.3.3.7) und die Sterilisationsdosis wird so bald wie möglich mit einem anderen Ansatz neu ermittelt. Andere Ansätze sind:

- 1) Auswahl und Bestätigung einer höheren Sterilisationsdosis als derjenigen, für die die Verifizierung mit der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  nicht akzeptiert wurde, beginnend mit Schritt 1(6.2.2 oder 6.3.3, wie jeweils zutreffend);
- 2) Verfahren 1;
- 3) Verfahren 2 und
- 4) ein Verfahren, das hinsichtlich des Erreichens eines SAL von höchstens  $10^{-6}$  die gleiche Sicherheit bietet wie andere Verfahren zur Dosisermittlung.

Die erhöhte Sterilisationsdosis wird weiterverwendet, bis die Neuermittlung der Sterilisationsdosis abgeschlossen ist.

b) Fallen sieben oder mehr Prüfungen der Sterilität positiv aus, wird die Sterilisation mit der ausgewählten Sterilisationsdosis nicht fortgesetzt. Die ausgewählte Sterilisationsdosis wird nicht erhöht und die Sterilisation wird erst dann wiederaufgenommen, wenn die Sterilisationsdosis mit einem anderen Ansatz neu ermittelt wurde. Andere Ansätze sind:

- 1) Auswahl und Bestätigung einer höheren Sterilisationsdosis als derjenigen, für die die Verifizierung mit der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  nicht akzeptiert wurde, beginnend mit Schritt 1 (6.2.2 oder 6.3.3, wie jeweils zutreffend);
- 2) Verfahren 1;
- 3) Verfahren 2; und
- 4) ein Verfahren, das hinsichtlich des Erreichens eines SAL von höchstens  $10^{-6}$  die gleiche Sicherheit bietet wie andere Verfahren zur Dosisermittlung.

### 7.3.3.6 Bestätigende Sterilisationsdosisüberprüfung

#### 7.3.3.6.1 Allgemeines

**7.3.3.6.1.1** Für die Durchführung einer bestätigenden Sterilisationsdosisüberprüfung für eine ausgewählte Sterilisationsdosis, die mit der Methode  $VD_{\max}^{SD}$  bestätigt wurde, wird ein SIP verwendet, der dem ursprünglich für die Bestätigung der Sterilisationsdosis verwendeten SIP gleichwertig ist.

**7.3.3.6.1.2** Bei der Durchführung der bestätigenden Sterilisationsdosisüberprüfung müssen die drei nachstehenden Schritte befolgt werden.

#### 7.3.3.6.2 Schritt 1: Gewinnung von Produktproben

Aus einer einzelnen Produktcharge werden 10 Produkteinheiten nach 5.1, 5.2 (soweit zutreffend) und 5.3 ausgewählt. Die 10 Produkteinheiten für die Durchführung der bestätigenden Sterilisationsdosisüberprüfung dürfen entweder aus der Charge ausgewählt wurde, die für den bei der ursprünglichen Sterilisationsdosisüberprüfung durchgeführten Versuch mit der Verifizierungsdosis verwendet wurde (siehe 7.3.3), oder aus einer zweiten Charge, die unter für die übliche Produktion repräsentativen Bedingungen hergestellt wurde (siehe 5.3).

#### 7.3.3.6.3 Schritt 2: Durchführung eines Bestätigungsversuchs mit der Verifizierungsdosis

**7.3.3.6.3.1** 10 Produkteinheiten werden mit der  $VD_{\max}^{SD}$  bestrahlt, die bei der letzten erfolgreichen Bestätigung der ausgewählten Sterilisationsdosis verwendet wurde.

Die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis darf  $VD_{\max}^{SD}$  um nicht mehr als 10 % oder 0,1 kGy überschreiten, je nachdem, welcher Wert höher ist.

Eine Toleranz von 0,1 kGy ist zulässig, um der Leistungsfähigkeit und Praxistauglichkeit von Bestrahlungsanlagen bei der Abgabe und Messung von  $VD_{\max}^{SD}$ -Dosen unter 1,0 kGy Rechnung zu tragen.

Das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis sollte nicht weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$  betragen.

Die abgegebene Dosis wird bestimmt (siehe 5.5).

Übersteigt die höchste an die Produkteinheiten abgegebene Dosis  $VD_{\max}^{SD}$  um mehr als 10 % oder 0,1 kGy, je nachdem, welcher Wert höher ist, so muss der Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden.

Beträgt das arithmetische Mittel aus der höchsten und der niedrigsten an die Produkteinheiten abgegebenen Dosis weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$ , darf der Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis wiederholt werden. Beträgt diese mittlere Dosis weniger als 90 % der  $VD_{\max}^{SD}$  und werden bei der Durchführung der Prüfungen der Sterilität akzeptable Ergebnisse erzielt (siehe 7.3.3.6.4), muss der Bestätigungsversuch mit der Verifizierungsdosis nicht wiederholt werden.

**7.3.3.6.3.2** Jede bestrahlte Produkteinheit wird einzeln einer Prüfung der Sterilität unterzogen (siehe 5.4.1), wobei die gleichen Medien und Inkubationsbedingungen verwendet werden wie bei der ursprünglichen Bestätigung der ausgewählten Sterilisationsdosis, und die Anzahl der positiven Prüfungen der Sterilität wird aufgezeichnet.

#### **7.3.3.6.4 Schritt 3: Auswertung der Ergebnisse**

Die Ergebnisse der bestätigenden Verifizierungsdosisüberprüfung werden nach 7.3.3.6 wie folgt ausgewertet:

- a) Wenn keine der 10 durchgeführten Prüfungen der Sterilität positiv ausfällt, wird die Sterilisationsdosisüberprüfung akzeptiert.
- b) Fallen eine bis vier Prüfungen der Sterilität positiv aus, wird die Sterilisationsdosisüberprüfung nicht akzeptiert. Die ausgewählte Sterilisationsdosis wird sofort erhöht (siehe 7.3.3.7) und die Sterilisationsdosis wird so bald wie möglich mit einem anderen Ansatz neu ermittelt. Andere Ansätze sind:
  - 1) Auswahl und Bestätigung einer höheren Sterilisationsdosis als derjenigen, für die die Sterilisationsdosisüberprüfung nicht akzeptiert wurde, beginnend mit Schritt 1 (6.2.2 oder 6.3.3, wie jeweils zutreffend);
  - 2) Verfahren 1;
  - 3) Verfahren 2 und
  - 4) ein Verfahren, das hinsichtlich des Erreichens eines SAL von höchstens  $10^{-6}$  die gleiche Sicherheit bietet wie andere Verfahren zur Dosisermittlung.

Die erhöhte Sterilisationsdosis wird weiterverwendet, bis die Neuermittlung der Sterilisationsdosis abgeschlossen ist.

- c) Fallen fünf oder mehr Prüfungen der Sterilität positiv aus, wird die Sterilisationsdosisüberprüfung nicht akzeptiert. Die Sterilisation mit der ausgewählten Sterilisationsdosis wird beendet. Die ausgewählte Sterilisationsdosis wird nicht erhöht und die Sterilisation wird erst dann wiederaufgenommen, wenn die Sterilisationsdosis mit einem anderen Ansatz neu ermittelt wurde. Andere Ansätze sind:
  - 1) Auswahl und Bestätigung einer höheren Sterilisationsdosis als derjenigen, für die die Sterilisationsdosisüberprüfung nicht akzeptiert wurde, beginnend mit Schritt 1 (6.2.2 oder 6.3.3, wie jeweils zutreffend);
  - 2) Verfahren 1;
  - 3) Verfahren 2; und
  - 4) ein Verfahren, das hinsichtlich des Erreichens eines SAL von höchstens  $10^{-6}$  die gleiche Sicherheit bietet wie andere Verfahren zur Dosisermittlung.

Wenn das Auftreten mindestens einer positiven Prüfung der Sterilität auf eine fehlerhafte Durchführung der Prüfungen der Sterilität, eine fehlerhafte Abgabe der  $VD_{\max}^{SD}$  oder eine speziell mit dem Bioburden zusammenhängende Ursache zurückgeführt werden kann, werden Korrekturmaßnahmen eingeleitet und die bestätigende Sterilisationsdosisüberprüfung (siehe 7.3.3.6) wird unter Verwendung weiterer 10 Produkteinheiten aus einer Charge, die unter für die übliche Produktion repräsentativen Bedingungen hergestellt wurde, sowie mit der gleichen  $VD_{\max}^{SD}$ , die bei der ursprünglichen Bestätigung der Sterilisationsdosis eingesetzt wurde, wiederholt. Die Ergebnisse werden in Übereinstimmung mit a) bis c) weiter oben ausgewertet.

### 7.3.3.7 Erhöhung einer nach Methode $VD_{\max}^{SD}$ bestätigten Sterilisationsdosis

Aus der zuvor ermittelten Tabelle in Abschnitt 8 (siehe Tabelle 4) wird der Dosiserhöhungswert für die ausgewählte Sterilisationsdosis entnommen, der dem nach 7.3.3.3 ermittelten durchschnittlichen Bioburden (SIP gleich 1,0) entspricht. Ist der durchschnittliche Bioburden nicht in der Tabelle angegeben, so wird der nächsthöhere in der Tabelle angegebene Bioburden-Wert verwendet, um den Dosiserhöhungswert zu ermitteln. Die erhöhte Sterilisationsdosis ist die Summe aus der ausgewählten Sterilisationsdosis und dem Dosiserhöhungswert.

### 7.3.4 Fehlschlagen einer Sterilisationsdosisüberprüfung

Nach dem Fehlschlagen einer Sterilisationsdosisüberprüfung, das eine Neuermittlung der Sterilisationsdosis erforderlich macht, müssen die Ursache des Fehlschlagens untersucht werden und eine Korrektur und/oder eine Korrekturmaßnahme nach ISO 11137-1:2006, 4.4, durchgeführt werden. Als Teil der Untersuchung müssen die Auswirkungen der Bestrahlung von Produkten mit der Sterilisationsdosis, bei der die Sterilisationsdosisüberprüfung fehlgeschlagen ist, auf das Erreichen des spezifizierten SAL bei zuvor bestrahlten Produktchargen bedacht und eine Risikobewertung hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit durchgeführt werden. Die Untersuchung und die darauffolgenden Maßnahmen müssen in Übereinstimmung mit ISO 11137-1:2006, 4.1.2, aufgezeichnet werden.

ANMERKUNG Es ist u.U. nicht möglich festzustellen, welche Auswirkungen die Bestrahlung mit der Sterilisationsdosis, bei der die Sterilisationsdosisüberprüfung fehlgeschlagen ist, auf das Erreichen dieses SAL hat, bevor die Sterilisationsdosis neu ermittelt wurde.

## 8 Tabellen mit Werten für den SIP

Die Tabellen 5 bis 11 enthalten Werte für die  $VD_{\max}^{SD}$  bei einem SIP gleich 1,0, den SIP-Dosisreduktionsfaktor und die Erhöhungsdosis, die den anzuwendenden Werten des durchschnittlichen Bioburden für ausgewählte Sterilisationsdosen von 17,5 kGy (Tabelle 5), 20 kGy (Tabelle 6), 22,5 kGy (Tabelle 7), 27,5 kGy (Tabelle 8), 30 kGy (Tabelle 9), 32,5 kGy (Tabelle 10) und 35 kGy (Tabelle 11) entsprechen.

**Tabelle 5 — Ausgewählte Sterilisationsdosis von 17,5 kGy, für die der Höchstwert des durchschnittlichen Bioburden 9,0 beträgt**

| SD = 17,5 kGy                |                                              |                           |                               |
|------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Durchschnittlicher Bioburden | $VD_{\max}^{17,5}$ für SIP gleich 1,0<br>kGy | SIP Dosisreduktionsfaktor | Wert der Dosiserhöhung<br>kGy |
| bis 0,1                      | 0,0                                          | n. a. <sup>a</sup>        | 3,5                           |
| 0,15                         | 0,6                                          | n. a. <sup>a</sup>        | 3,4                           |
| 0,20                         | 1,0                                          | n. a. <sup>a</sup>        | 3,3                           |
| 0,25                         | 1,3                                          | n. a. <sup>a</sup>        | 3,2                           |
| 0,30                         | 1,5                                          | n. a. <sup>a</sup>        | 3,2                           |
| 0,35                         | 1,7                                          | n. a. <sup>a</sup>        | 3,2                           |
| 0,40                         | 1,9                                          | n. a. <sup>a</sup>        | 3,1                           |
| 0,45                         | 2,0                                          | n. a. <sup>a</sup>        | 3,1                           |
| 0,50                         | 2,1                                          | n. a. <sup>a</sup>        | 3,1                           |
| 0,60                         | 2,4                                          | n. a. <sup>a</sup>        | 3,0                           |

| SD = 17,5 kGy                                                                         |                                                             |                              |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Durchschnittlicher Bioburden                                                          | VD <sub>max</sub> <sup>17,5</sup> für SIP gleich 1,0<br>kGy | SIP<br>Dosisreduktionsfaktor | Wert der<br>Dosiserhöhung<br>kGy |
| 0,70                                                                                  | 2,5                                                         | n. a. <sup>a</sup>           | 3,0                              |
| 0,80                                                                                  | 2,7                                                         | n. a. <sup>a</sup>           | 3,0                              |
| 0,90                                                                                  | 2,8                                                         | n. a. <sup>a</sup>           | 2,9                              |
| 1,0                                                                                   | 2,9                                                         | 2,92                         | 2,9                              |
| 1,5                                                                                   | 3,3                                                         | 2,83                         | 2,8                              |
| 2,0                                                                                   | 3,6                                                         | 2,78                         | 2,8                              |
| 2,5                                                                                   | 3,8                                                         | 2,74                         | 2,7                              |
| 3,0                                                                                   | 3,7                                                         | 2,50                         | 2,8                              |
| 3,5                                                                                   | 3,6                                                         | 2,32                         | 2,8                              |
| 4,0                                                                                   | 3,5                                                         | 2,17                         | 2,8                              |
| 4,5                                                                                   | 3,4                                                         | 2,05                         | 2,8                              |
| 5,0                                                                                   | 3,3                                                         | 1,95                         | 2,8                              |
| 5,5                                                                                   | 3,3                                                         | 1,87                         | 2,9                              |
| 6,0                                                                                   | 3,2                                                         | 1,79                         | 2,9                              |
| 6,5                                                                                   | 3,1                                                         | 1,73                         | 2,9                              |
| 7,0                                                                                   | 3,1                                                         | 1,67                         | 2,9                              |
| 7,5                                                                                   | 3,0                                                         | 1,62                         | 2,9                              |
| 8,0                                                                                   | 3,0                                                         | 1,57                         | 2,9                              |
| 8,5                                                                                   | 3,0                                                         | 1,53                         | 2,9                              |
| 9,0                                                                                   | 2,9                                                         | 1,49                         | 2,9                              |
| <sup>a</sup> Nicht anwendbar: SIP gleich 1,0 erforderlich; siehe 6.2.1.1 und 6.3.2.1. |                                                             |                              |                                  |

**Tabelle 6 — Ausgewählte Sterilisationsdosis von 20 kGy, für die der Höchstwert des durchschnittlichen Bioburden 45 beträgt**

| SD = 20 kGy                  |                                                           |                              |                                  |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Durchschnittlicher Bioburden | VD <sub>max</sub> <sup>20</sup> für SIP gleich 1,0<br>kGy | SIP<br>Dosisreduktionsfaktor | Wert der<br>Dosiserhöhung<br>kGy |
| bis 0,1                      | 0,0                                                       | n. a. <sup>a</sup>           | 4,0                              |
| 0,15                         | 0,7                                                       | n. a. <sup>a</sup>           | 3,9                              |
| 0,20                         | 1,1                                                       | n. a. <sup>a</sup>           | 3,8                              |