

DIN EN ISO 14160

ICS 11.080.01

Entwurf

Einsprüche bis 2018-06-13
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 14160:2011-10

**Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge –
Flüssige chemische Sterilisiermittel für Medizinprodukte für den
einmaligen Gebrauch, bei denen tierische Gewebe und deren Derivate
verwendet werden –
Anforderungen an die Charakterisierung, Entwicklung, Validierung und
Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für
Medizinprodukte (ISO/DIS 14160:2018);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 14160:2018**

Sterilization of health care products –
Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and
their derivatives –
Requirements for characterization, development, validation and routine control of a
sterilization process for medical devices (ISO/DIS 14160:2018);
German and English version prEN ISO 14160:2018

Stérilisation des produits de santé –
Agents stérilisants chimiques liquides pour dispositifs médicaux non réutilisables utilisant
des tissus animaux et leurs dérivés –
Exigences pour la caractérisation, le développement, la validation et le contrôle de routine
d'un procédé de stérilisation de dispositifs médicaux (ISO/DIS 14160:2018);
Version allemande et anglaise prEN ISO 14160:2018

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2018-04-13 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 bzw. für Norm-
Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de,
sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an named@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann
im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-
Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed), 10772 Berlin, 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 98 Seiten

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 14160:2018) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ (Sekretariat: ANSI, USA) in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ (Sekretariat: BSI, Vereinigtes Königreich) unter Beteiligung deutscher Experten erstellt.

National war hierfür der DIN-Normenausschuss Medizin, Arbeitsausschuss NA 063-01-07 AA „Sterilisation von Medizinprodukten“ zuständig.

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 internationalen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 9004	siehe	DIN EN ISO 9004
ISO 10012	siehe	DIN EN ISO 10012
ISO 10993-1*)	siehe	DIN EN ISO 10993-1*)
ISO 10993-17	siehe	DIN EN ISO 10993-17
ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11137-1	siehe	DIN EN ISO 11137-1
ISO 11138-1	siehe	DIN EN ISO 11138-1
ISO 11139:2017*)	siehe	DIN EN ISO 11139:2017-10 Fehler! Textmarke nicht definiert.
ISO 11737-1	siehe	DIN EN ISO 11737-1
ISO 11737-2	siehe	DIN EN ISO 11737-2
ISO 13408-7	siehe	DIN EN ISO 13408-7
ISO 13485:2016	siehe	DIN EN ISO 13485:2016-08
ISO 14161	siehe	DIN EN ISO 14161
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1
ISO 22442-1	siehe	DIN EN ISO 22442-1
ISO 22442-2	siehe	DIN EN ISO 22442-2
ISO 22442-3	siehe	DIN EN ISO 22442-3

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 14160:2011-10 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Normative Verweisungen aktualisiert;
- b) Begriffe im gesamten Dokument an ISO 11139:2017 angepasst, sowie folgende neue Begriffe hinzugefügt: „Inaktivierungskurve“, „mikrobielle Inaktivierung“, „Sterilbarrieresystem“;
- c) Anhang A „Anleitung zur Anwendung der vorliegenden Internationalen Norm“ wurde in der Gliederung, der Nummerierung des normativen Textes angepasst, und, wo erforderlich, fehlende Anleitungen ergänzt;

*) zurzeit in Erarbeitung

- d) Anhang B „Bestimmung der keimabtötenden Wirkung des Sterilisationsverfahrens“ wurde von normativ auf informativ geändert; sowie die Anforderungen in B.1.2.7 überarbeitet;
- e) Anhang ZA über den Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte wurde aktualisiert;
- f) Norm wurde redaktionell überarbeitet.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 9004, *Leiten und Lenken für den nachhaltigen Erfolg einer Organisation — Ein Qualitätsmanagementansatz*

DIN EN ISO 10012, *Messlenkungssysteme — Anforderungen an Messprozesse und Messmittel*

DIN EN ISO 10993-1, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems*

DIN EN ISO 10993-17, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile*

DIN EN ISO 11135, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11137-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11138-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Biologische Indikatoren — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 11139:2016-08, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Vokabular — Begriffe, die bei der Sterilisation und zugehörigen Geräten sowie in Prozessnormen verwendet werden (ISO/DIS 11139:2017); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 11139:2017*

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

DIN EN ISO 11737-2, *Sterilisation von Medizinprodukten — Mikrobiologische Verfahren — Teil 2: Sterilitätsprüfungen bei der Validierung eines Sterilisationsverfahrens*

DIN EN ISO 13408-7, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 7: Alternative Verfahren für Medizinprodukte und Kombinationsprodukte*

DIN EN ISO 13485:2016-08, *Medizinprodukte — Qualitätsmanagementsysteme — Anforderungen für regulatorische Zwecke (ISO 13485:2016); Deutsche Fassung EN ISO 13485:2016*

DIN EN ISO 14161, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Biologische Indikatoren — Leitfaden für die Auswahl, Verwendung und Interpretation von Ergebnissen*

DIN EN ISO 14937, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Allgemeine Anforderungen an die Charakterisierung eines sterilisierenden Agens und an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 17665-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 22442-1, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 1: Anwendung des Risikomanagements*

DIN EN ISO 22442-2, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 2: Kontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung*

DIN EN ISO 22442-3, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 3: Validierung der Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren und Erregern der übertragbaren spongiösen Enzephalopathie*

Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Flüssige chemische Sterilisiermittel für Medizinprodukte für den einmaligen Gebrauch, bei denen tierische Gewebe und deren Derivate verwendet werden — Anforderungen an die Charakterisierung, Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte (ISO/DIS 14160:2018)

Stérilisation des produits de santé — Agents stérilisants chimiques liquides pour dispositifs médicaux non réutilisables utilisant des tissus animaux et leurs dérivés — Exigences pour la caractérisation, le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation de dispositifs médicaux (ISO/DIS 14160:2018)

Sterilization of health care products — Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (ISO/DIS 14160:2018)

ICS:

Deskriptoren:

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokumentstufe: parallele Umfrage
Dokumentsprache: D

STD Version 2.9d

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	8
2 Normative Verweisungen	9
3 Begriffe	9
4 Elemente des Qualitätsmanagementsystems	14
4.1 Dokumentation	14
4.2 Verantwortung der Leitung	14
4.3 Produktrealisierung	14
4.4 Messung, Analyse und Verbesserung – Lenkung fehlerhafter Produkte	14
5 Charakterisierung des Sterilisiermittels	14
5.1 Allgemeines	14
5.2 Sterilisiermittel	15
5.3 Keimabtötende Wirksamkeit	15
5.4 Auswirkungen auf Materialien	15
5.5 Sicherheits- und Umweltaspekte	16
6 Charakterisierung von Verfahren und Ausrüstung	16
6.1 Allgemeines	16
6.2 Charakterisierung des Verfahrens	16
6.3 Charakterisierung der Ausrüstung	16
7 Produktdefinition	17
8 Verfahrensdefinition	18
8.1 Zweck	18
8.2 Bestimmung der Inaktivierungskinetik	18
8.3 Verfahren zur Neutralisation	19
8.4 Sicherheit, Qualität und Leistungsfähigkeit	19
9 Validierung	20
9.1 Allgemeines	20
9.2 Abnahmebeurteilung	20
9.2.1 Ausrüstung	20
9.2.2 Inbetriebnahme	20
9.3 Funktionsbeurteilung	21
9.4 Leistungsbeurteilung	21
9.4.1 Allgemeines	21
9.4.2 Mikrobiologische Leistungsbeurteilung	21
9.4.3 Physikalische Leistungsbeurteilung	23
9.4.4 Beurteilung der aseptischen Verfahrensweise	23
9.5 Überprüfung und Bestätigung der Validierung	23
10 Lenkung der Anwendung und Kontrolle	24
11 Produktfreigabe nach der Sterilisation	26

12	Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Verfahrens	26
12.1	Allgemeines	26
12.2	Instandhaltung der Ausrüstung	27
12.3	Erneute Beurteilung	27
12.4	Bewertung von Veränderungen	27
Anhang A (informativ) Anleitung zur Anwendung der vorliegenden Internationalen Norm		28
A.1	Anwendungsbereich	28
A.2	Normative Verweisungen	28
A.3	Begriffe	28
A.4	Elemente des Qualitätsmanagementsystems	28
A.4.1	Dokumentation	28
A.4.2	Verantwortung der Leitung	29
A.5	Charakterisierung des Sterilisierungsmittels	29
A.6	Charakterisierung von Verfahren und Ausrüstung	29
A.7	Produktdefinition	29
A.8	Verfahrensdefinition	32
A.9	Validierung	37
A.10	Lenkung der Anwendung und Kontrolle	37
A.11	Produktfreigabe nach der Sterilisation	39
A.12	Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Verfahrens	40
Anhang B (informativ) Bestimmung der keimabtötenden Wirkung des Sterilisationsverfahrens		41
B.1	Kombiniertes Verfahren auf der Grundlage biologischer Indikatoren und der Keimbelastung	41
B.1.1	Allgemeines	41
B.1.2	Durchführung	41
B.1.3	Bestimmung der keimabtötenden Wirkung des Verfahrens	42
B.2	„Overkill“-Ansatz	44
B.2.1	Allgemeines	44
Anhang C (informativ) Ablaufdiagramm für die keimabtötende Wirksamkeit (5.3), die Verfahrensdefinition (Abschnitt 8) und die mikrobiologische Leistungsbeurteilung (9.4.2)		46
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte [OJ L 189]		47
Literaturhinweise		49

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 14160:2018) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ erarbeitet, dessen Sekretariat von BSI gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 14160:2011 ersetzen.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Normungsauftrages erarbeitet, den die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA, der Bestandteil dieses Dokuments ist.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 14160:2018 wurde von CEN als prEN ISO 14160:2018 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsorganisationen (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 Themen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

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

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

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

Eine Erläuterung zum freiwilligen Charakter von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT) berücksichtigt, enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

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

Diese zweite Ausgabe ersetzt die erste Ausgabe (ISO 14160:2011), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen im Vergleich zur Vorgängerausgabe sind folgende:

- die Definitionen wurden an die anderer Normen zu Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung von Sterilisationsverfahren angepasst und neue Definitionen ergänzt;
- definierte Begriffe wurden konsistent in das gesamte Dokument eingearbeitet;
- Querverweise wurden aktualisiert;
- der informative Anhang A wurde so überarbeitet, dass er der Abschnittsfolge des normativen Teils der Norm entspricht;
- der normativen Anhang B wurde um eine Erläuterung ergänzt bezüglich der Anwendung des „Overkill“-Ansatzes.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 14160 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Einleitung

Ein steriles Medizinprodukt ist frei von lebensfähigen Mikroorganismen. Internationale Normen, die Anforderungen an die Validierung und Lenkung der Anwendung von Sterilisationsverfahren spezifizieren, verlangen, dass die zufällige mikrobiologische Kontamination eines Medizinprodukts vor der Sterilisation so gering wie möglich gehalten wird, wenn ein steriles Medizinprodukt bereitgehalten werden muss. Dennoch können auch Medizinprodukte, die unter üblichen Herstellungsbedingungen in Übereinstimmung mit den Anforderungen an Qualitätsmanagementsysteme (siehe z. B. ISO 13485) gefertigt wurden, vor der Sterilisation von Mikroorganismen, wenn auch in geringer Anzahl, behaftet sein. Zweck der Sterilisation ist die Inaktivierung der mikrobiellen Kontamination und damit die Überführung von unsterilen Medizinprodukten in den sterilen Zustand.

Die Kinetik der Inaktivierung einer Reinkultur von Mikroorganismen mit physikalischen und/oder chemischen Mitteln, die zur Sterilisation von Medizinprodukten angewendet werden, kann im Allgemeinen am besten durch eine exponentielle Beziehung zwischen der Anzahl der überlebenden Mikroorganismen und dem Umfang der Behandlung mit dem Sterilisierungsmittel beschrieben werden; dies bedeutet unvermeidlich immer eine begrenzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Mikroorganismus unabhängig vom Umfang der angewendeten Behandlung überleben kann. Für eine gegebene Behandlung wird die Wahrscheinlichkeit des Überlebens durch die Anzahl und Resistenz der Mikroorganismen sowie die Umgebung bestimmt, in der sich die Organismen während der Behandlung befinden. Daraus folgt, dass die Sterilität eines beliebigen Medizinprodukts aus einer Grundgesamtheit von Gegenständen, die dem Sterilisationsverfahren unterzogen wurden, nicht sichergestellt werden kann, und daher ist die Sterilität einer behandelten Grundgesamtheit als die Wahrscheinlichkeit definiert, mit der sich ein lebensfähiger Mikroorganismus auf dem Medizinprodukt befindet.

Eine Reihe anderer Faktoren, einschließlich des mikrobiologischen Zustands (Keimbelastung) eingehender Rohstoffe und/oder Bestandteile und ihrer darauffolgenden Lagerung, muss ebenfalls beachtet werden, wie auch die Überwachung der Umgebung, in der das Produkt hergestellt, zusammengesetzt und verpackt wird (siehe auch ISO 13485).

Anforderungen an Qualitätsmanagementsysteme für die Herstellung von Medizinprodukten sind in ISO 13485 angeführt. Die Normen für Qualitätsmanagementsysteme erkennen an, dass die Wirksamkeit bestimmter bei der Herstellung durchgeführter Verfahren durch spätere Untersuchung und Prüfung des Produkts nicht vollständig nachgewiesen werden kann. Sterilisation ist ein Beispiel für ein derartiges Verfahren. Aus diesem Grund werden Sterilisationsverfahren für die Anwendung validiert, die Leistungsfähigkeit des Sterilisationsverfahrens wird routinemäßig überwacht und die Ausrüstung instandgehalten.

Tierische Gewebe und deren Derivate werden als Bestandteile von bestimmten Medizinprodukten verwendet, um Leistungsmerkmale zu erhalten, die Vorteile gegenüber den Merkmalen aufweisen, die durch Materialien nicht tierischen Ursprungs bedingt sind. Art und Menge der Materialien tierischen Ursprungs in Medizinprodukten sind unterschiedlich; derartige Materialien können einen wesentlichen Teil des Medizinproduktes ausmachen, eine Produktimprägnierung darstellen oder im Herstellungsverfahren des Medizinproduktes verwendet werden.

Diese Internationale Norm beschreibt Anforderungen, die, falls sie erfüllt werden, zu einem Sterilisationsverfahren mit flüssigen Chemikalien mit geeigneter keimabtötender Wirkung für Medizinprodukte zum einmaligen Gebrauch, die Materialien tierischen Ursprungs oder deren Derivate enthalten, führen. Die bei Medizinprodukten am häufigsten verwendeten Sterilisierungsmittel sind feuchte Hitze, trockene Hitze, Strahlen und Ethylenoxid. Während für einige tierische Gewebe enthaltende Produkte diese gewöhnlich angewendeten Sterilisationsverfahren verträglich sein können (z. B. werden Catgut-Nähfäden üblicherweise strahlensterilisiert), vertragen andere Produkte, wie z. B. biologische Herzklappen oder Gewebelappen, die üblichen Sterilisationsverfahren nicht. Es wurde anerkannt, dass unter diesen außergewöhnlichen

Umständen die Anwendung anderer Sterilisierungsmittel erforderlich sein kann. Die Sterilisation mit flüssigen Chemikalien wird üblicherweise anderen Sterilisationsverfahren vorgezogen, damit die Medizinprodukte nach der Sterilisation die gewünschten physikalischen Eigenschaften des Gewebes aufweisen. Die Sterilisation von Medizinprodukten, die ganz oder teilweise aus Geweben tierischen Ursprungs hergestellt wurden, mit flüssigen Chemikalien ist ein Sonderfall in Bezug auf die Festlegung eines wirksamen Sterilisationsverfahrens. Ebenso wie bei anderen Sterilisationsverfahren ist die Wirksamkeit des Sterilisationsverfahrens mit flüssigen Chemikalien nachzuweisen und aufzuzeichnen, bevor es für die Routineanwendung zugelassen wird.

Die Sterilisation mit flüssigen Chemikalien erfordert die Bestimmung der Arten von Mikroorganismen, die die Keimbelastung darstellen, und von deren Resistenz gegenüber dem Sterilisationsverfahren, um die geeigneten Referenz-Mikroorganismen zu ermitteln, die entweder ein anerkannter biologischer Indikator oder ein Isolat der Keimbelastung sein können. Die Erfüllung der Anforderungen dieser Internationalen Norm stellt sicher, dass die keimabtötende Wirkung des Sterilisationsverfahrens mit flüssigen Chemikalien sowohl zuverlässig als auch reproduzierbar ist, so dass mit annehmbarem Vertrauen vorhergesagt werden kann, dass ein niedriges Niveau der Wahrscheinlichkeit besteht, dass nach der Sterilisation ein lebensfähiger Mikroorganismus auf einem Produkt vorhanden ist. Die Spezifikation dieser Wahrscheinlichkeit obliegt den regelsetzenden Behörden und kann zwischen den Regionen oder Ländern unterschiedlich sein (siehe zum Beispiel EN 556-1 und ANSI/AAMI ST67).

Die Einwirkung eines vorschriftsmäßig validierten, genau gelenkten Sterilisationsverfahrens ist nicht der einzige Faktor für die verlässliche Sicherheit, dass das Produkt steril und damit für seine vorgesehene Verwendung geeignet ist. Darüber hinaus sind noch weitere Faktoren zu beachten, darunter die Folgenden:

- a) die Herkunft und Bedingungen für die Entnahme (Gewinnung) des Gewebes;
- b) der mikrobiologische Zustand der eingehenden Rohstoffe und/oder Bestandteile;
- c) die Lenkung der Anwendung sämtlicher am Produkt angewendeter Reinigungs- und Desinfektionsverfahren;
- d) die Überwachung der Umgebung, in der das Produkt hergestellt, zusammengesetzt und verpackt wird;
- e) die Überwachung von Ausrüstung und Verfahren;
- f) die Überwachung des Personals und dessen Hygiene;
- g) die Art und Weise der Verpackung und die Materialien, in denen das Produkt verpackt wird;
- h) die Bedingungen, unter denen das Produkt gelagert wird.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt die Anforderungen an die Charakterisierung eines flüssigen chemischen Sterilisierungsmittels und die Entwicklung, Validierung sowie Verfahrenslenkung und -überwachung der Sterilisation mit flüssigen chemischen Sterilisierungsmitteln von Medizinprodukten für den einmaligen Gebrauch, die ganz oder teilweise aus Materialien tierischen Ursprungs bestehen, fest.

Dieses Dokument behandelt die Kontrolle von Risiken in Bezug auf die Kontamination mit Bakterien und Pilzen durch die Anwendung eines Sterilisationsverfahrens mit flüssigen Chemikalien. Mit anderen Mikroorganismen verbundene Risiken können mit anderen Verfahren beurteilt werden (siehe Anmerkung 1).

Dieses Dokument gilt nicht für Materialien menschlichen Ursprungs.

Dieses Dokument beschreibt keine Verfahren zur Validierung der Inaktivierung von Viren und übertragbarer spongiformer Enzephalopathien (TSE) (siehe Anmerkung 2 und Anmerkung 3).

Dieses Dokument beschreibt keine Verfahren zur Validierung der Inaktivierung und/oder Beseitigung von Protozoen und Parasiten.

Die in diesem Dokument festgelegten Anforderungen an die Validierung und Lenkung der Anwendung gelten nur für das Sterilisationsverfahren, das für ein Medizinprodukt definiert wurde und das im Anschluss an das Herstellungsverfahren durchgeführt wird; die keimabtötende Wirkung anderer Schritte zur Verringerung der Keimbelastung wird hierbei nicht berücksichtigt (siehe Anmerkung 4).

Dieses Dokument legt keine Prüfungen zur Feststellung der Auswirkungen eines gewählten Sterilisationsverfahrens auf die Gebrauchstauglichkeit des Medizinprodukts fest (siehe Anmerkung 5).

Dieses Dokument behandelt nicht die Konzentration von Rückständen der Sterilisierungsmittel in Medizinprodukten (siehe Anmerkung 6).

Dieses Dokument beschreibt kein Qualitätsmanagementsystem zur Lenkung aller Stufen des Herstellungsverfahrens (siehe Anmerkung 7).

ANMERKUNG 1 Die vorherige Anwendung der Prinzipien des Risikomanagements auf Medizinprodukte, in denen tierische Gewebe verwendet werden, wie in ISO 22442-1 beschrieben, ist wichtig.

ANMERKUNG 2 Traditionell zur Sterilisation tierischer Gewebe in Medizinprodukten verwendete flüssige chemische Sterilisierungsmittel können sich im Hinblick auf die Inaktivierung der Erreger übertragbarer spongiformer Enzephalopathien (TSE), wie z. B. der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) oder Scrapie, als unwirksam erweisen. Eine zufriedenstellende Validierung nach diesem Dokument dient nicht unbedingt als Nachweis für die Inaktivierung von Infektionserregern dieser Art. Risikokontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung von Materialien tierischen Ursprungs sind in ISO 22442-2 beschrieben.

ANMERKUNG 3 Die Validierung der Inaktivierung und/oder Eliminierung von Viren und Erregern der übertragbaren spongiformen Enzephalopathie (TSE) ist in ISO 22442-3 beschrieben.

ANMERKUNG 4 Herstellungsverfahren von Medizinprodukten, die tierische Gewebe enthalten, schließen häufig die Einwirkung chemischer Wirkstoffe ein, die die Keimbelastung auf einem Medizinprodukt wesentlich verringern können. Im Anschluss an das Herstellungsverfahren wird ein Medizinprodukt einem definierten Sterilisationsverfahren ausgesetzt.

ANMERKUNG 5 Eine derartige Prüfung ist ein unerlässlicher Bestandteil der Konstruktion und Entwicklung eines Medizinprodukts.

ANMERKUNG 6 Hinsichtlich eines Verfahrens zu Ermittlung zulässiger Grenzwerte für Rückstände von Sterilisierungsmitteln siehe ISO 10993-17.

ANMERKUNG 7 Normen über Qualitätsmanagementsysteme (siehe ISO 13485) können zur Lenkung aller Stufen des Herstellungsverfahrens einschließlich des Sterilisationsverfahrens angewendet werden.

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 10012, *Measurement management systems — Requirements for measurement processes and measuring equipment*

ISO 10993-1, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*

ISO 10993-17, *Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances*

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

ISO 13408-7, *Aseptic processing of health care products — Part 7: Alternative processes for medical devices and combination products devices and combination products*

ISO 13485:2016, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*

ISO 22442-2, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling*

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:

— IEC Electropedia: unter <http://www.electropedia.org/>

— ISO Online Browsing Platform: unter <http://www.iso.org/obp>

3.1

Charge

Los

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

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.21]

3.2

Keimbelastung

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

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.23]

3.3

Keimträger

<biologischer Indikator> Trägermaterial, auf das die Prüfkeime aufgetragen oder in das die Prüfkeime eingebracht werden

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.33]

3.4

D-Wert

D₁₀-Wert

Zeit oder Strahlendosis, die für die Inaktivierung von 90 % einer Population von Prüf-Mikroorganismen unter festgelegten Einwirkbedingungen erforderlich ist

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.77]

3.5

Haltezeit

Zeitraum, in dem Prozessparameter in der Beladung innerhalb der dafür festgelegten Grenzwerte gehalten werden

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.133]

3.6

Inaktivierung

siehe „mikrobielle Inaktivierung“ (3.12)

3.7

Inaktivierungskurve

graphische Darstellung der Inaktivierung einer Population von Mikroorganismen bei Einwirkung eines keimabtötenden Mittels in ansteigendem Maß unter angegebenen Bedingungen

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.137]

3.8

beimpfter Keimträger

Keimträger, auf den eine definierte Anzahl Prüfkeime aufgetragen wurde

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.144]

3.9

Abnahmebeurteilung

IQ

(en: installation qualification)

Verfahren zur Ermittlung eines objektiven Nachweises, dass alle Schlüsselaspekte der aus Verfahrensausrüstung und Hilfssystemen bestehenden Anlage der anerkannten Spezifikation entsprechen

[QUELLE: ISO DIS 11139:2017, 3.223.2]

3.10

flüssiges chemisches Sterilisiermittel

flüssiges chemisches Agens oder Kombination von Agenzien, das/die eine ausreichende keimabtötende Wirkung hat/haben, um unter definierten Bedingungen Sterilität zu erreichen

3.11

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

Anmerkung 1 zum Begriff: Produkte, die in einigen, aber nicht in allen Zuständigkeitsbereichen als Medizinprodukte angesehen werden dürfen, sind:

- Gegenstände, die speziell für die Reinigung, Verpackung oder Sterilisation von Medizinprodukten vorgesehen sind;
- Desinfektionsmittel;
- Hilfen für Menschen mit Behinderungen;
- Produkte, die tierische und/oder menschliche Gewebe enthalten;
- Produkte für die In-vitro-Fertilisation oder unterstützte Reproduktionstechnologie.

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.166]

3.12

mikrobielle Inaktivierung

Verlust der Fähigkeit von Mikroorganismen zu wachsen und/oder sich zu vermehren

3.13

Funktionsbeurteilung

OQ

(en: operational qualification)

Verfahren zum Erbringen und Aufzeichnen des Nachweises, dass die installierte Ausrüstung innerhalb vorgegebener Grenzwerte ihre Funktion erfüllt, wenn sie bestimmungsgemäß betrieben wird

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.223.3]

3.14

parametrische Freigabe

Freigabe eines Produktes als steril, beruhend auf Aufzeichnungen, die zeigen, dass die erhaltenen Prozessparameter innerhalb der festgelegten zulässigen Abweichungen liegen

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.193]

3.15

Leistungsbeurteilung

PQ

(en: performance qualification)

Verfahren zur Ermittlung eines objektiven Nachweises, dass das Verfahren unter den erwarteten Bedingungen, beständig ein Produkt liefert, das alle vorher festgelegten Anforderungen erfüllt

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.223.4]

3.16

Produktfamilie

Gruppe oder Untergruppe von Produkten, die durch ähnliche Merkmale gekennzeichnet sind, die für Bewertungs- und Aufbereitungszwecke als gleichwertig bestimmt wurden

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.220]

3.17

erneute Beurteilung

Wiederholung eines Teils der Validierung, um die beständige Annehmbarkeit eines spezifizierten Verfahrens zu bestätigen

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.235]

3.18

Spezifizieren

detailliertes schriftliches Festlegen in einem anerkannten Dokument

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.263]

3.19

steril

frei von lebensfähigen Mikroorganismen

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.275]

3.20

Sterilbarrieresystem

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

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.276]

3.21

Sterilität

ein von lebensfähigen Mikroorganismen freier Zustand

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.279]

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

3.22

Sterilisation

validiertes Verfahren zur Befreiung eines Produkts von lebensfähigen Mikroorganismen

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einem Sterilisationsverfahren verläuft die Inaktivierung von Mikroorganismen exponentiell; deshalb kann das Überleben eines Mikroorganismus auf einem Einzelgegenstand als Wahrscheinlichkeit ausgedrückt werden. Obgleich diese Wahrscheinlichkeit auf eine sehr kleine Zahl verringert werden kann, kann sie niemals auf Null reduziert werden.

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.282]

3.23

Aufbewahrungslösung

Flüssigkeit, in der das Medizinprodukt in seiner endgültigen Form zur Verwendung bereitgestellt wird

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.295]

3.24

Ersatzprodukt

Simulation des zu sterilisierenden Gegenstandes, die eine gleiche oder höhere Anforderungen an das Sterilisationsverfahren stellt

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.296]

3.25

Prüfung auf Sterilität

in einem Arzneibuch definierter technischer Arbeitsablauf zur Anwendung an Produkten im Anschluss an ein aseptisches Verfahren oder an die Einwirkung eines Sterilisationsverfahrens

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.303]

3.26

Gewebe

Verband von Zellen, Zellen und extrazellulären Bestandteilen oder extrazellulären Bestandteilen

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.309]

3.27

Validierung

Prozess der Bestätigung durch Bereitstellung eines objektiven Nachweises, dass die Anforderungen für einen spezifischen beabsichtigten Gebrauch oder eine spezifische beabsichtigte Anwendung erfüllt worden sind

Anmerkung 1 zum Begriff: Der für eine Validierung erforderliche objektive Nachweis ist das Ergebnis eines Tests oder einer anderen Form der Bestimmung, z. B. Durchführen alternativer Berechnungen oder Überprüfen von Dokumenten.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Benennung „validiert“ wird zur Bezeichnung des entsprechenden Status verwendet.

Anmerkung 3 zum Begriff: Bei der Sterilisation mit flüssigen chemischen Sterilisiermitteln wird die Validierung als vollständiges Programm, das aus Abnahmebeurteilung, Funktionsbeurteilung und Leistungsbeurteilung besteht, betrachtet.

[QUELLE: ISO/DIS 11139:2017, 3.319]

4 Elemente des Qualitätsmanagementsystems

4.1 Dokumentation

4.1.1 Es sind Verfahren für die Entwicklung, Validierung, Charakterisierung und Lenkung der Anwendung des Sterilisationsverfahrens und für die Produktfreigabe nach der Sterilisation festzulegen.

4.1.2 Die durch diese Internationale Norm geforderten Dokumente und Aufzeichnungen müssen von hierfür benanntem Personal (siehe 4.2.1) bewertet und genehmigt werden. Dokumente und Aufzeichnungen müssen nach den anwendbaren Abschnitten von ISO 13485 gelenkt werden.

4.2 Verantwortung der Leitung

4.2.1 Die Verantwortungen und Befugnisse für die Durchsetzung und Erfüllung der in dieser Internationalen Norm beschriebenen Anforderungen müssen festgelegt werden. Die Verantwortung ist entsprechend den anwendbaren Abschnitten von ISO 13485 sachkundigem Personal zu übertragen.

4.2.2 Falls die Erfüllung der Anforderungen von dieser Internationalen Norm durch Organisationen mit gesonderten Qualitätsmanagementsystemen erfolgt, müssen die Verantwortungen und Befugnisse jeder Seite festgelegt werden.

4.3 Produktrealisierung

4.3.1 Es sind Verfahren für die Beschaffung festzulegen. Diese Verfahren müssen den anwendbaren Abschnitten von ISO 13485 entsprechen.

4.3.2 Es sind Verfahren für die Identifizierung und Rückverfolgbarkeit des Produktes festzulegen. Diese Verfahren müssen den anwendbaren Abschnitten von ISO 13485 entsprechen.

4.3.3 Kontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung von tierischen Geweben und deren Derivaten müssen nach ISO 22442-2 erfolgen.

4.3.4 Für die Kalibrierung sämtlicher Ausrüstungen einschließlich der Instrumente für Prüfzwecke, die zur Erfüllung der Anforderungen von dieser Internationalen Norm angewendet werden, ist ein den anwendbaren Abschnitten von ISO 13485 oder ISO 10012 entsprechendes System festzulegen.

4.4 Messung, Analyse und Verbesserung – Lenkung fehlerhafter Produkte

Es müssen Verfahren für die Lenkung von als fehlerhaft gekennzeichneten Produkten sowie für Korrekturen, Korrekturmaßnahmen und Vorbeugungsmaßnahmen festgelegt werden. Diese Verfahren müssen den anwendbaren Abschnitten von ISO 13485 entsprechen.

5 Charakterisierung des Sterilisiermittels

5.1 Allgemeines

Zweck dieses Arbeitsschrittes ist, das flüssige chemische Sterilisiermittel zu definieren, seine keimabtötende Wirksamkeit nachzuweisen, diejenigen Faktoren zu ermitteln, die die keimabtötende Wirksamkeit beeinflussen, die Auswirkungen zu bewerten, die die Einwirkung des Sterilisiermittels auf bestimmte Materialien hat, und die die Sicherheit des Personals und den Schutz der Umwelt betreffenden Anforderungen zu ermitteln.

ANMERKUNG In einigen Fällen wird die Aufbewahrungslösung als Sterilisiermittel verwendet; dann gelten die Anforderungen nach Abschnitt 5 für die Aufbewahrungslösung, das Medizinprodukt und die inneren Oberflächen des Sterilbarrieresystems.

5.2 Sterilisiermittel

5.2.1 Das Sterilisiermittel muss spezifiziert werden. Diese Spezifikation muss, gegebenenfalls, Folgendes enthalten:

- a) die Zusammensetzung eines Sterilisiermittels, einschließlich der Konzentration(en) des (der) Wirkstoffe(s) und des pH-Wertes;
- b) ein Verfallsdatum;
- c) eine Angabe, dass das Sterilisiermittel nicht wieder verwendet werden darf;
- d) die Lagerungsbedingungen.

Die Spezifikation für flüssige chemische Sterilisiermittel sollte mögliche Verunreinigungen berücksichtigen, die die Eignung der bearbeiteten Materialien tierischen Ursprungs für deren vorgesehenen Verwendungszweck beeinträchtigen könnten.

5.2.2 Die Mittel zur Sicherstellung, dass das Sterilisiermittel vor dem Gebrauch frei von lebensfähigen Mikroorganismen ist, müssen spezifiziert werden.

5.3 Keimabtötende Wirksamkeit

5.3.1 Untersuchungen der keimabtötenden Wirksamkeit müssen

- a) die abtötende Wirkung des Sterilisiermittels auf eine Auswahl von repräsentativen Mikroorganismen nachweisen,

ANMERKUNG Eine Anleitung zur Auswahl der Mikroorganismen ist in A.6.2 und in Tabelle A.2 enthalten.

- b) diejenigen Prozessvariablen ermitteln, die die abtötende Wirkung des Sterilisiermittels beeinträchtigen, z. B. Zeit, Temperatur, Konzentration des flüssigen chemischen Sterilisiermittels und pH-Wert (mögliche Wechselwirkungen der Prozessvariablen sollten berücksichtigt werden),
- c) diejenigen Faktoren bewerten, welche die Einwirkung und/oder Verteilung des Sterilisiermittels beeinträchtigen können, und solche, welche die Wirksamkeit beeinflussen können [d.h. das (die) Sterilisiermittel sollte(n) in der Lage sein, alle Bereiche zu erreichen, da sich Mikroorganismen innerhalb von Zell-/Gewebestrukturen befinden können], und
- d) die keimabtötende Wirksamkeit des Sterilisiermittels bei den Toleranzgrenzen für eine Kombination von Prozessvariablen, die zur geringsten keimabtötenden Wirkung führen, bewerten.

5.3.2 Die Untersuchungen der keimabtötenden Wirksamkeit müssen ein Auswahlprüfverfahren zur Identifizierung der Mikroorganismen mit einer hohen Resistenz gegenüber dem Verfahren enthalten. Das muss Organismen aus der Keimbelastung des Produkts und aus der Umwelt sowie einen Referenzorganismus (Referenzorganismen) einschließen, von dem (denen) bekannt ist, dass er (sie) über eine natürliche (immanente) Resistenz gegenüber dem Sterilisiermittel verfügt (verfügen).

5.4 Auswirkungen auf Materialien

5.4.1 Die Auswirkungen der Einwirkung des Sterilisiermittels auf die physikalischen, chemischen oder physikalischen und chemischen Eigenschaften der Materialien von Bestandteilen der Medizinprodukte und auf deren Gebrauchstauglichkeit müssen bewertet werden. Die bei der Bewertung eingesetzten Materialien sollten auf der Grundlage ihrer wahrscheinlichen Verwendung in mit dem Sterilisiermittel zu behandelnden Produkten ausgewählt werden.

5.4.2 Wenn das Produkt wiederholt der Einwirkung des Sterilisiermittels auszusetzen ist, müssen die Auswirkungen einer derartigen mehrfachen Einwirkung auf die Eigenschaften der Materialien von Bestandteilen unter Verwendung einer Kombination von Prozessparametern bewertet werden, die voraussichtlich die größten Auswirkungen auf die Materialeigenschaften bedingen.

5.4.3 Die geprüften Materialien und die Ergebnisse sämtlicher Prüfungen müssen zusammen mit denjenigen Kriterien aufgezeichnet werden (siehe 4.1.2), nach denen die Materialeigenschaften vor und nach der Einwirkung des Sterilisiermittels beurteilt wurden.

5.5 Sicherheits- und Umweltaspekte

5.5.1 Für das Sterilisiermittel muss entweder ein Materialsicherheitsdatenblatt (MSDS) oder eine gleichwertige Sicherheitsinformation spezifiziert werden. Dieses MSDS kann entweder von einem Lieferanten für eine chemische Substanz bereitgestellt oder als einleitende Maßnahme bei experimentellen Untersuchungen des Sterilisiermittels erstellt werden.

5.5.2 Mögliche Umweltauswirkungen sämtlicher Substanzen, die absichtlich oder unabsichtlich während oder nach der Anwendung des Sterilisiermittels freigesetzt werden können, müssen bewertet und Maßnahmen für die Lenkung der Substanz(en) festgelegt werden. Diese Bewertung muss einschließlich der möglichen Auswirkungen (falls vorhanden) und der Maßnahmen für die Lenkung (falls bekannt) aufgezeichnet werden (siehe 4.1.2).

6 Charakterisierung von Verfahren und Ausrüstung

6.1 Allgemeines

Zweck dieses Arbeitsschrittes ist, das gesamte Sterilisationsverfahren und die Ausrüstung festzulegen, die für die sichere und reproduzierbare Durchführung des Sterilisationsverfahrens erforderlich sind.

6.2 Charakterisierung des Verfahrens

6.2.1 Die Prozessparameter müssen zusammen mit ihren zulässigen Abweichungen spezifiziert werden. Diese zulässigen Abweichungen müssen auf der Kenntnis der Kombination derjenigen Prozessparameter beruhen, die den Mindestwert der Wirksamkeit liefern, und sie müssen ein annehmbares Produkt liefern.

6.2.2 Die Mittel zur Überwachung und Steuerung der Prozessvariablen müssen spezifiziert werden.

6.2.3 Sämtliche Behandlungen des Produkts, die vor Einwirkung des Sterilisationsverfahrens für die Sicherstellung der Verfahrenswirksamkeit erforderlich sind, müssen spezifiziert werden.

6.2.4 Sämtliche Behandlungen des Produkts, die nach Einwirkung des Sterilisiermittels für die Einhaltung der Produktsicherheit erforderlich sind, müssen als Teil des Sterilisationsverfahrens spezifiziert werden.

6.3 Charakterisierung der Ausrüstung

6.3.1 Damit das Verfahren sicher und innerhalb der für die Prozessparameter vereinbarten zulässigen Abweichungen durchgeführt werden kann, muss die einzusetzende Ausrüstung spezifiziert werden.

6.3.2 Die Spezifikation muss nachstehende Punkte enthalten, ist jedoch nicht darauf beschränkt:

- a) eine Beschreibung der Ausrüstung und sämtlichen erforderlichen Zubehörs, einschließlich der verwendeten Werkstoffe;
- b) die Mittel, mit deren Hilfe das spezifizierte Sterilisiermittel (siehe 5.2) bereitgestellt wird, einschließlich sämtlicher für die Abgabe erforderlicher Zusätze oder Vorstufen (siehe auch 5.2.1);

- c) eine Beschreibung der für die Überwachung und Steuerung des Sterilisationsverfahrens erforderlichen Messgeräteausrüstung, einschließlich der Kennwerte und Messstellen von Messfühlern sowie der Anzeige- und Aufzeichnungsgeräte;
- d) jede Fehlererkennung der Sterilisationsausrüstung, falls zutreffend;
- e) jegliche Sicherheitsmaßnahmen, einschließlich derjenigen, die das Personal und den Umweltschutz betreffen;
- f) die Anforderungen an die Inbetriebnahme, einschließlich der Anforderungen an die Überwachung der Emissionen, falls zutreffend;
- g) die Bedingungen für die Lagerung des Sterilisiermittels innerhalb der Ausrüstung, um sicherzustellen, dass dessen Qualität und Zusammensetzung nach wie vor der Spezifikation entsprechen, falls zutreffend.

6.3.3 Die Software, die für die Steuerung und/oder Überwachung des Verfahrens angewendet wird, muss in Übereinstimmung mit einem Qualitätsmanagementsystem erstellt und validiert werden, das den dokumentierten Nachweis liefert, dass die Software der Designspezifikation entspricht.

ANMERKUNG Hinsichtlich einer Anleitung siehe ISO/IEC 90003.

6.3.4 Es müssen Vorkehrungen getroffen werden, um sicherzustellen, dass ein Ausfall einer Kontrollfunktion nicht zu einem Versagen der Aufzeichnung der Prozessparameter und damit zu dem Anschein führt, dass ein tatsächlich unwirksames Verfahren wirksam sei. Dies kann entweder durch den Einsatz voneinander unabhängiger Steuerungs- und Überwachungssysteme oder durch eine Gegenkontrolle zwischen Steuerung und Überwachung erreicht werden, die sämtliche Abweichungen erkennt und eine entsprechende Fehlermeldung ausgibt.

7 Produktdefinition

7.1 Zweck dieses Arbeitsschrittes ist, das mit einem flüssigen chemischen Sterilisiermittel zu sterilisierende Produkt zu definieren, einschließlich der mikrobiologischen Eigenschaften des Produkts vor der Sterilisation und der Art und Weise, in der das Produkt für die Sterilisation vorgelegt wird.

7.2 Das zu sterilisierende Produkt (einschließlich der Maße) und dessen Zustand müssen spezifiziert werden. Dabei müssen gegebenenfalls zusätzliche Bestandteile und Verpackung einbezogen und die Keimbelastung, die Menge und Art des Gewebes sowie organische und anorganische Verunreinigungen berücksichtigt werden.

7.3 Das Produkt darf einer Produktfamilie zugeordnet werden. Die Kriterien für die Zuordnung eines Produktes zu einer Produktfamilie müssen spezifiziert werden und die Berücksichtigung der Keimbelastung einschließen. Ein Nachweis der Gleichwertigkeit mit zuvor validierten Produkten, Verpackungen oder Beladungsmustern muss als Erfüllung dieser Anforderung angesehen werden. Jeder Nachweis einer Gleichwertigkeit muss dokumentiert werden.

7.4 Die Keimbelastung des Produktes, wie es zur Sterilisation vorgelegt wird, muss nach ISO 11737-1 bestimmt werden.

ANMERKUNG Es soll erreicht werden, die Keimbelastung entsprechend der Art der Ausgangsstoffe, des Produkts und des Herstellungsverfahrens vor der Sterilisation stabil und niedrig zu halten.

7.5 Das Produkt und die Verpackung müssen so ausgelegt sein, dass sie den Kontakt mit dem flüssigen chemischen Sterilisiermittel ermöglichen. Die Stelle innerhalb des Produkts, an der die Sterilisation am schwierigsten zu erreichen ist, muss ermittelt werden.

7.6 Es muss nachgewiesen und dokumentiert sein, dass sich das Sterilisationsverfahren nicht nachteilig auf die Gebrauchstauglichkeit des Produkts oder dessen Verpackung auswirkt. Wenn eine erneute Sterilisation zulässig ist, müssen die Auswirkungen einer derartigen Bearbeitung bewertet und dokumentiert werden.

7.7 Die biologische Sicherheit nach ISO 10993-1 und die Gebrauchstauglichkeit des Produkts nach der Behandlung mit dem Sterilisationsverfahren müssen ermittelt werden. Es ist eine Risikobeurteilung durchzuführen, um die Grenzwerte für Rückstände aus dem Verfahren im Produkt nach ISO 10993-17 zu identifizieren und spezifizieren.

7.8 Wenn das Produkt in einer Lösung des Sterilisiermittels oder in einer Aufbewahrungslösung geliefert wird, müssen Anweisungen zum Gebrauch des Produkts zur Verfügung gestellt werden, um Mittel zur Verringerung der Rückstände von flüssigen chemischen Sterilisiermitteln oder der Aufbewahrungslösung am Produkt auf zulässige Grenzwerte zu spezifizieren. Die zulässigen Grenzwerte sind nach ISO 10993-17 zu ermitteln.

8 Verfahrensdefinition

8.1 Zweck

Zweck dieses Arbeitsschritts ist, eine detaillierte Spezifikation für ein auf definierte Produkte (siehe 7.2) anzuwendendes Sterilisationsverfahren zu erstellen, das deren Sicherheit, Qualität und Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt. Das Sterilisationsverfahren ist zu dokumentieren. Die Verfahrensdefinition kann in der Produktionskammer oder in einer Versuchskammer erfolgen.

8.2 Bestimmung der Inaktivierungskinetik

8.2.1 Das auf definierte Produkte anwendbare Sterilisationsverfahren muss festgelegt werden. Dies muss ausgeführt werden, indem die Inaktivierungskinetik (siehe B.1) bestimmt wird und somit die Prozessparameter ermittelt werden. Es ist eine empirische mathematische Beziehung aufzustellen, die die Kinetik der mikrobiellen Inaktivierung identifizierter resistenter Mikroorganismen definiert, und es ist zu bestätigen, dass die Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden kann, mit der ein Mikroorganismus die Einwirkung einer bestimmten Behandlung überlebt.

8.2.2 Die Kinetik der Inaktivierung ist zu bestimmen, indem Inaktivierungskurven erstellt werden, bei denen die Anzahl der überlebenden Mikroorganismen auf einer $\log_{10}$ -Skala gegen die Haltezeit für die Mikroorganismen aufgetragen wird, die in Untersuchungen zur keimabtötenden Wirksamkeit (siehe 5.3) als diejenigen mit einer hohen Resistenz gegenüber dem Verfahren ermittelt wurden. Falls sich aus der Untersuchung zur keimabtötenden Wirksamkeit ergibt, dass die Resistenz eines Isolats aus der Keimbelastung oder aus der Umgebung des Herstellungsprozesses gegenüber dem Sterilisiermittel der Resistenz des Referenz-Mikroorganismus ähnlich oder höher als diese ist, müssen sowohl für die Isolate aus der Keimbelastung bzw. der Umgebung als auch für den Referenz-Mikroorganismus Inaktivierungskurven erstellt werden. Wenn keine Isolate vorliegen, deren Resistenz gegenüber dem Sterilisiermittel ähnlich der des Referenz-Mikroorganismus ist, muss die Inaktivierungskurve nur für den Referenz-Mikroorganismus erstellt werden.

8.2.3 Die Inaktivierungskinetik muss mindestens für die Kombination von Prozessparametern (z. B. Konzentration des Sterilisiermittels, Temperatur und pH-Wert) bestimmt werden, die bei der Charakterisierung des Sterilisiermittels (siehe 5.3) als diejenige ermittelt wurde, die zur geringsten keimabtötenden Wirkung führt. Die Begründung für die Auswahl dieser Prozessparameter muss dokumentiert werden.

8.2.4 Die Inaktivierungskurve muss mindestens fünf Punkte enthalten, die zahlenmäßig eine mindestens tausendfache Verringerung der Keimzahl umfassen. Mikroorganismen müssen dem Verfahren auf Trägermaterialien zugeführt werden, die für das Medizinprodukt repräsentativ sind. Wenn möglich sollten

repräsentative Mikroorganismen aus der Keimbelastung vor der Sterilisation zum Wachstum auf dem Trägergewebe angeregt werden (siehe B.1).

Wenn das Produkt die vorstehend angeführte Verfahrensweise nicht zulässt, kann das MPN-Verfahren (Verfahren der wahrscheinlichsten Anzahl) angewendet werden. Wird der MPN-Ansatz angewendet, muss er begründet und dokumentiert werden.

Der (Die) D -Wert(e) des (der) in 8.2.2 auf der Grundlage der Untersuchungen zur keimabtötenden Wirksamkeit (siehe 5.3.1) ermittelten Mikroorganismus (Mikroorganismen) muss (müssen) bestimmt werden. Die Berechnung des D -Wertes ist nur möglich, wenn die Überlebenskurve (Auftragen der Anzahl der überlebenden Organismen auf einer logarithmischen Skala gegen die Einwirkzeit) linear ist. Wenn Abweichungen von der Linearität auftreten, kann es schwierig werden, ein zufriedenstellendes Sterilisationsverfahren vorherzusagen. Derartige Abweichungen sollten weiter untersucht werden, um die Kinetik der Inaktivierung besser zu charakterisieren.

8.2.5 Die Verfahrensdefinition ist entweder nach B.1 oder nach B.2 durchzuführen. Bei einem linearen Prozess darf die Haltezeit für die Sterilisation nicht geringer sein als $D[6 + \log_{10}(100 + B)]$, dabei ist D der D -Wert der resistantesten Mikroorganismen, die zuvor identifiziert wurden (siehe 8.2.4), und B der nach ISO 11737-1 bestimmte Wert der Keimbelastung. Wenn bei der mikrobiologischen Leistungsbeurteilung (MPQ) der „Overkill-Ansatz“ angewendet wird (siehe 9.4.2 und B.2), darf die für das Sterilisationsverfahren festgelegte Haltezeit entweder nicht weniger als das Doppelte der Zeit betragen, bei der von einer Population aus mindestens 10^6 Referenz-Mikroorganismen keine überlebenden Mikroorganismen wiedergefunden werden, oder $D \times 12$, dabei ist D der D -Wert des resistantesten Mikroorganismus, der zuvor identifiziert wurde.

Unabhängig vom angewendeten Verfahren ist die Erstellung einer Inaktivierungskurve (siehe 8.2.2, 8.2.3 und 8.2.4) erforderlich.

ANMERKUNG Die in diesem Abschnitt spezifizierte verlängerte Behandlung führt zu einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 1×10^{-6} , dass Mikroorganismen die Einwirkung überlebt haben. EN 556-1 legt dies als Anforderung an in der Endverpackung sterilisierte Produkte fest, die als steril gekennzeichnet sind.

8.2.6 Die maximale Haltezeit des flüssigen chemischen Sterilisiermittels auf das Produkt muss spezifiziert werden.

8.3 Verfahren zur Neutralisation

Das Verfahren zur Neutralisation des flüssigen chemischen Sterilisiermittels vor der Kultivierung zur Wiederfindung von überlebenden Mikroorganismen muss validiert sein. Das Verfahren selbst darf sich nicht nachteilig auf die Ergebnisauswertung auswirken.

8.4 Sicherheit, Qualität und Leistungsfähigkeit

Es muss der Nachweis erbracht werden, dass das Produkt die spezifizierten Anforderungen an Sicherheit, Qualität und Leistungsfähigkeit erfüllt, nachdem es dem spezifizierten Sterilisationsverfahren unterzogen wurde.

9 Validierung

9.1 Allgemeines

Der Zweck der Validierung besteht darin, einen Nachweis zu erbringen, dass das in der Verfahrensdefinition (siehe Abschnitt 8) festgelegte Sterilisationsverfahren wirksam und reproduzierbar auf die Sterilisatorbeladung angewendet werden kann. Die Validierung besteht aus einer Reihe anerkannter Phasen, wie folgt:

- Abnahmebeurteilung (IQ);
- Funktionsbeurteilung (OQ);
- Leistungsbeurteilung (PQ).

Die Abnahmebeurteilung wird durchgeführt, um nachzuweisen, dass die Sterilisationsausrüstung und sämtliches Zubehör entsprechend der Spezifikation geliefert und installiert wurden (falls zutreffend). Die Funktionsbeurteilung wird entweder mit der unbeladenen Ausrüstung oder mit einem geeigneten Prüfmaterial durchgeführt, um die Fähigkeit der Ausrüstung nachzuweisen, das definierte Sterilisationsverfahren durchzuführen.

Die Leistungsbeurteilung ist eine Phase der Validierung, die das Produkt (oder Ersatzprodukt) für die Erbringung des Nachweises verwendet, dass die Ausrüstung beständig entsprechend den vorgegebenen Kriterien arbeitet und dass das Verfahren ein Produkt liefert, das steril ist und die spezifizierten Anforderungen erfüllt.

ANMERKUNG Falls die Aufbewahrungslösung als Sterilisiermittel verwendet wird, wird die Eignung des Sterilbarrieresystems als Behälter berücksichtigt, in dem das Sterilisationsverfahren während der IQ, OQ und PQ, zum Nachweis der Eignung und Vergleichspräzision angewendet wird.

9.2 Abnahmebeurteilung

9.2.1 Ausrüstung

9.2.1.1 Die bei dem Sterilisationsverfahren anzuwendende Ausrüstung einschließlich des gesamten Zubehörs muss spezifiziert werden.

9.2.1.2 Die Arbeitsabläufe für die Ausrüstung müssen spezifiziert werden. Diese Arbeitsabläufe müssen nachstehende Punkte enthalten, sind jedoch nicht auf diese beschränkt:

- a) schrittweise angegebene Betriebsanweisungen;
- b) Fehlerbedingungen, die Art und Weise, wie diese angezeigt werden, und die daraufhin durchzuführenden Maßnahmen;
- c) Anweisungen für die Instandhaltung und Kalibrierung; und
- d) nähere Angaben zur Kontaktaufnahme zur technischen Unterstützung.

9.2.2 Inbetriebnahme

9.2.2.1 Der Aufstellungsort, an dem die Ausrüstung installiert werden soll, einschließlich sämtlicher erforderlicher Betriebsmittel, muss spezifiziert werden. Sämtliche besonderen Vorsichtsmaßnahmen und Vorkehrungen müssen ermittelt werden (z. B. Sicherheitsausrüstung).

9.2.2.2 Die Anweisungen für die Inbetriebnahme müssen spezifiziert werden und Anweisungen hinsichtlich Gesundheit und Sicherheit des Personals enthalten.

9.2.2.3 Falls zutreffend, müssen die Bedingungen für die sichere Lagerung des Sterilisiermittels, die sicherstellen, dass dessen Qualität und Zusammensetzung nach wie vor der Spezifikation entsprechen, dokumentiert werden.

9.2.2.4 Vor der Funktionsbeurteilung muss der Kalibrierungszustand sämtlicher Messgeräte (einschließlich der Prüfgeräte), die für Überwachung, Steuerung, Anzeige oder Aufzeichnung eingesetzt werden, bestätigt werden (siehe 4.3.4).

9.3 Funktionsbeurteilung

9.3.1 Es muss nachgewiesen werden, dass die Ausrüstung einschließlich des gesamten Zubehörs im installierten Zustand wie vorgesehen betrieben werden kann.

9.3.2 Die Funktionsbeurteilung muss den Nachweis erbringen, dass die installierte Ausrüstung in der Lage ist, das dokumentierte Verfahren (siehe 8.1) innerhalb der definierten zulässigen Abweichungen durchzuführen.

9.4 Leistungsbeurteilung

9.4.1 Allgemeines

Eine physikalische Leistungsbeurteilung (PPQ) und mikrobiologische Leistungsbeurteilung (MPQ) müssen durchgeführt werden und den dokumentierten Nachweis erbringen, dass die Ausrüstung, wenn sie bestimmungsgemäß installiert und betrieben wird, beständig den vorgegebenen Kriterien entsprechend arbeitet und damit ein Produkt liefert, das ihrer Spezifikation entspricht.

9.4.2 Mikrobiologische Leistungsbeurteilung

Die MPQ muss nachweisen, dass das Sterilisationsverfahren zu dem spezifizierten Sterilitätssicherheitsniveau (SAL) führt. Das kann unter Anwendung der Verfahren nach 9.4.2.1 bzw. 9.4.2.2 erreicht werden. Die MPQ muss in der Produktionsausrüstung durchgeführt werden, sofern nachstehend nicht anders angegeben. Die MPQ muss unter Anwendung der Kombination von Prozessparametern (z. B. Konzentration des Sterilisiermittels, Temperatur, pH-Wert) durchgeführt werden, die als diejenigen mit der geringsten keimabtötenden Wirkung ermittelt wurde, wobei die spezifizierten zulässigen Abweichungen gelten. Die Begründung für die Auswahl dieser Prozessparameter muss dokumentiert werden.

Die MPQ muss die Wirksamkeit des definierten Verfahrens (siehe 8.2.5) für die Kombination Produkt/Beladung in der Produktionsausrüstung bestätigen.

Wenn die Verfahrensdefinition nicht in der Produktionsausrüstung unter Verwendung des Produktes durchgeführt wurde, dessen Beladen wie bei der Produktion erfolgte, muss die MPQ mindestens drei fraktionierte oder Halb-Zyklen in der Produktionsausrüstung umfassen, die die Daten aus der Verfahrensdefinition bestätigen (siehe 8.2.1). Siehe B.1 und B.2 zur weiteren Information.

- a) Das Produkt (oder das Ersatzprodukt) muss an der ungünstigsten Stelle mit einem Organismus (Organismen) beimpft werden, der (die) nachgewiesenermaßen am resistentesten gegenüber dem Verfahren ist (sind), wie in der Verfahrensdefinition ermittelt (siehe 8.2.1). Gegebenenfalls kann das Wachstum der Mikroorganismen auf dem Produkt angeregt werden. Siehe A.6.5.
- b) Bei einem Produkt, dass dem Sterilisiermittel in einem einzelnen Behälter ausgesetzt wird, müssen die ungünstigsten Sterilisierbedingungen für die Anordnung des (der) einzelnen Behälters (Behälter) in der Produktionsausrüstung dargestellt werden.
- c) Bei einem Produkt, welches als Bulkware sterilisiert wird, könnte es sein, dass die PQ nicht in der Produktionsausrüstung durchgeführt werden kann, weil Indikatororganismen in die Umgebung des Herstellungsprozesses eingebracht werden könnten. In diesem Fall darf ein Großbehälter aus

gleichartigem Material mit einem ähnlichen Verhältnis von Volumen an Sterilisiermittel und dem Produkt eingesetzt werden. Wenn routinemäßig eine große Anzahl von Produkteinheiten zusammen bearbeitet wird, darf eine geringere Anzahl von Gegenständen verwendet werden, vorausgesetzt, das Volumen des Sterilisiermittels je Gegenstand ist das gleiche.

Mikroorganismen, die auf ein Produkt abgeimpft wurden, anstatt dass ihr Wachstum angeregt wurde, können möglicherweise bei der Einwirkung des Sterilisiermittels abgewaschen werden. Es müssen Vorkehrungen getroffen werden, um das Ausmaß des Abwaschens von Mikroorganismen bei der MPQ zu beurteilen.

9.4.2.1 Kombiniertes Verfahren auf der Grundlage biologischer Indikatoren und der Keimbelastung

Das beimpfte Produkt muss einer Reihe von stufenweisen Einwirkungen ausgesetzt werden, die so ausgelegt sind, dass eine geringere abtötende Wirkung erreicht wird als bei der routinemäßig angewendeten Haltezeit. Die Inaktivierungsrate muss berechnet werden und aus der Kenntnis der Keimbelastung muss nachgewiesen werden, dass der Umfang der Behandlung, der für die Erfüllung der spezifizierten Anforderungen an die Sterilität erforderlich ist, innerhalb der in der Verfahrensdefinition (8.2.5) vorhergesagten Zeit erreicht wird. Nach zeitlich abgestufter (abgestuften) Einwirkung(en) kann die keimabtötende Wirkung des Verfahrens unter Anwendung folgender Verfahren bestimmt werden:

- a) direkte Zählung (Überlebenskurve);
- b) Fraktion-Negativ-Verfahren;
- c) eine Kombination aus a) und b).

Eine ausführliche Beschreibung des Verfahrens ist in B.1 angeführt.

9.4.2.2 „Overkill“-Ansatz

Ein mit 10^6 Referenz-Mikroorganismen beimpftes Produkt wird entweder für die Hälfte der Haltezeit [siehe nachstehend Punkt a)] oder einen Anteil (Fraktion) der in der Verfahrensdefinition (siehe Abschnitt 8) vorhergesagten Haltezeit [siehe nachstehend Punkt b)] behandelt.

- a) *Halb-Zyklus-Verfahren*. Es müssen drei aufeinanderfolgende Halb-Zyklen der Einwirkung durchgeführt werden.
 - 1) Nach der Einwirkung für die Halb-Zyklen dürfen keine Mikroorganismen isoliert werden. Das ist eine einfache Art und Weise, eine Reduktion um mehr als 6-log_{10} nach der Hälfte der Sterilisationszeit nachzuweisen (siehe 8.2.5).
 - 2) Da die Reaktionskinetik nicht linear sein kann, können nach der Einwirkung für die Halb-Zyklen möglicherweise einige Mikroorganismen isoliert werden. Bei Sterilisationsverfahren, die keine lineare Inaktivierungskinetik aufweisen, muss die genaue Art der Inaktivierungskinetik ermittelt werden, um daraus die Beziehung abzuleiten, mit Hilfe derer eine Extrapolation vorgenommen werden kann. Zum Nachweis einer 6-log_{10} -Reduktion der Mikroorganismen muss ein validiertes Zählverfahren angewendet werden. Wenn die Reaktionskinetik nicht linear ist, sollte eine statistische Behandlung erfolgen.

Eine zusätzliche Anleitung ist in B.2 angeführt.

Zyklusberechnung, 12-D-Ansatz. Es müssen drei aufeinanderfolgende fraktionierte Zyklen durchgeführt werden. Ein 12-D-Verfahren ist zu bestätigen, indem die log-Reduktion des gesamten Verfahrens aus der Extrapolation der log-Reduktion im fraktionierten Zyklus auf der Grundlage der aus den Inaktivierungskurven bestimmten D-Werte berechnet wird.

Eine ausführliche Beschreibung des Verfahrens ist in B.1 und B.2 angeführt.

9.4.3 Physikalische Leistungsbeurteilung

9.4.3.1 Die Übereinstimmung mit den Prozessparametern hinsichtlich der Temperatur, die bei der Verfahrensdefinition ermittelt wurden (siehe 8.2.1), und die Reproduzierbarkeit der Temperatur in der Kammer und innerhalb einzelner Produktbehälter müssen bestimmt werden.

9.4.3.2 Der pH-Wert und die Konzentration des (der) flüssigen chemischen Sterilisiermittels (Sterilisiermittel) vor und nach dem Verfahren müssen bestimmt werden.

9.4.3.3 Das Beladungsmuster der zu sterilisierenden einzelnen Verpackungen muss nachweislich geeignet sein.

9.4.3.4 Wenn Sterilisationsverfahren an Bulkware durchgeführt werden, muss die Temperatur des Sterilisiermittels im gesamten Behälter und innerhalb des Produktgewebes in drei aufeinanderfolgenden Verfahrensdurchläufen bestimmt werden.

9.4.3.5 Die Leistungsbeurteilung muss eine Reihe von mindestens drei erfolgreichen Einwirkungen des Sterilisationsverfahrens innerhalb der festgelegten zulässigen Abweichungen auf das Produkt umfassen, um die Reproduzierbarkeit des Verfahrens nachzuweisen. Ergebnisse der Leistungsbeurteilung außerhalb der festgelegten zulässigen Abweichungen müssen überprüft werden und es müssen Korrekturmaßnahmen bestimmt und eingeleitet werden, bevor eine neue Reihe von Einwirkungen begonnen wird.

Die Reihe von mindestens drei erfolgreichen Einwirkungen muss nacheinander durchgeführt worden sein, es sei denn, Ergebnisse außerhalb der festgelegten zulässigen Abweichungen können auf Faktoren zurückgeführt werden, die für die Wirksamkeit des zu validierenden Verfahrens nicht relevant sind. Derartige Ergebnisse sind als nicht relevant für die Leistungsfähigkeit des Verfahrens zu dokumentieren.

9.4.4 Beurteilung der aseptischen Verfahrensweise

Im Fall der Durchführung jeglicher aseptischer Handhabungen (z. B. aseptische Überführung des Medizinprodukts, aseptische Überführung von Lösungen in den/aus dem Endbehälter des Medizinprodukts) nach Abschluss des Sterilisationsverfahrens:

- a) müssen zur Sterilisation von Bestandteilen für die Herstellung (z. B. Behälter für das Endprodukt, Ausrüstung, die bei einer aseptischen Überführung angewendet wird, Aufbewahrungslösungen) angewendete Verfahren nach der entsprechenden Internationalen Norm (siehe Literaturhinweise) validiert und routinemäßig überwacht werden;
- b) müssen Verfahren nach der Einwirkung des flüssigen chemischen Sterilisiermittels nach dem(den) zutreffenden Teil(en) der Normenreihe ISO 13408 validiert werden.

9.5 Überprüfung und Bestätigung der Validierung

9.5.1 Zweck dieses Arbeitsschritts ist, eine Überprüfung der Validierungsdaten durchzuführen und zu dokumentieren, um die Annehmbarkeit des Sterilisationsverfahrens zu bestätigen und die Verfahrensspezifikation zu genehmigen. Wenn als Teil des Herstellungsverfahrens eine aseptische Überführung erfolgt, müssen die Validierungsdaten für diesen Schritt einbezogen werden.

9.5.2 Die während der Produktdefinition, Verfahrensdefinition, Abnahme-, Funktions- und Leistungsbeurteilung gewonnenen oder erzeugten Daten müssen aufgezeichnet und auf ihre Annehmbarkeit überprüft werden. Die Ergebnisse dieser Überprüfung müssen aufgezeichnet werden.

9.5.3 Es muss ein Validierungsbericht erstellt werden. Der Bericht muss die vollständige Verfahrensspezifikation, einschließlich der Prozessparameter und deren zulässiger Abweichungen, enthalten oder auf

diese Bezug nehmen. Die Begründung für sämtliche Abweichungen oder Modifikationen des Ablaufplans muss dargelegt und dokumentiert werden. Die Verfahrensspezifikation muss folgende Einzelheiten enthalten:

- a) die Häufigkeit und die Verfahren zur Bestimmung der Keimbelastung nach ISO 11737-1 einschließlich Eingriffsgrenzen;
- b) die Spezifikation hinsichtlich der Umgebung, in der das Sterilisiermittel und die Behälter vorbereitet werden und die aseptische Überführung erfolgt;
- c) die Schulung und die Zertifizierungskriterien für die Zulassung von Personal, damit es zur Durchführung aseptischer Überführungen befugt ist;
- d) die Verfahren zur Sicherstellung der Abwesenheit von lebensfähigen Mikroorganismen in der (den) Lösung(en) des Sterilisiermittels;
- e) die Zusammensetzung des Sterilisiermittels einschließlich der Spezifikation seiner Bestandteile;
- f) den pH-Wert des Sterilisiermittels vor und nach dem Verfahren;
- g) die Konzentration des Sterilisiermittels vor und nach dem Verfahren;
- h) die Spezifikation der Produktionsausrüstung, in der die Produkte mit dem Sterilisiermittel in Kontakt kommen, einschließlich des verwendeten Materials, der Größe und gegebenenfalls Einzelheiten zur Vorbehandlung, die anzuwenden ist um die Abwesenheit von lebensfähigen Mikroorganismen sicherzustellen;
- i) die Anzahl der Produkte entsprechend der Charakterisierung in der Produktdefinition, die je Volumeneinheit des Sterilisiermittels zu sterilisieren sind;
- j) die Haltezeit;
- k) die bei der Sterilisation anzuwendende Temperatur;
- l) alle anderen Prozessvariablen, die im Verlauf der Verfahrensdefinition überwacht wurden;
- m) die Sterilisationsverfahren für jede Aufbewahrungslösung, in der das Produkt nach der Sterilisation zur Verfügung gestellt wird.

9.5.4 In Fällen, in denen davon ausgegangen wird, dass eine Validierung für ein spezielles Produkt auch für andere Produkte Gültigkeit hat, ist die entsprechende Begründung zu dokumentieren.

10 Lenkung der Anwendung und Kontrolle

10.1 Zweck der Lenkung der Anwendung und Kontrolle ist der Nachweis, dass das Produkt dem validierten und spezifizierten Sterilisationsverfahren unterzogen wurde.

10.2 In festgelegten Abständen muss die Keimbelastung unmittelbar vor der Sterilisation nach der Beschreibung in ISO 11737-1 bestimmt werden. Wenn im Verlauf der Routinebestimmung der Keimbelastung vor der Sterilisation ein Mikroorganismus isoliert wird, der bei den Untersuchungen zur keimabtötenden Wirksamkeit (5.3) oder bei der Verfahrensdefinition (8.2) nicht untersucht wurde, müssen die Resistenzeigenschaften des Isolats beurteilt werden. Wenn ein neues Isolat möglicherweise eine höhere Anforderung für das Sterilisationsverfahren darstellt, dann muss das Verfahren in 5.3.2 mit diesem Isolat durchgeführt werden.

10.3 Für jedes Los sterilisierter Produkte müssen Daten aufgezeichnet und aufbewahrt werden, um nachzuweisen, dass die Spezifikation für das Sterilisationsverfahren erfüllt wurde. Diese Daten müssen mindestens Folgendes enthalten:

- a) die Prozessvariablen während der Sterilisation der (des) Endbehälter(s);
- b) die während der Sterilisation der Aufbewahrungslösung überwachten Prozessvariablen, falls zutreffend;
- c) die chemische Konzentration der (des) flüssigen chemischen Sterilisiermittel(s) vor und nach dem Verfahren;
- d) den pH-Wert des flüssigen chemischen Sterilisiermittels vor und nach dem Verfahren;
- e) die während der Herstellung des flüssigen chemischen Sterilisiermittels überwachten Prozessvariablen;
- f) die Ergebnisse von Integritätsprüfungen der zur Sterilisation von Lösungen verwendeten Filter, falls zutreffend;
- g) die Haltezeit für die Sterilisation;
- h) die Temperatur während der Haltezeit;
- i) die Ergebnisse der Umgebungsüberwachung für alle Verfahren zur aseptischen Überführung, falls zutreffend, nach ISO 13408-1;
- j) die Aufzeichnungen in Bezug auf die Herstellung von Aufbewahrungslösungen und Lösungen flüssiger chemischer Sterilisiermittel, die Lenkung des Sterilisationsverfahrens und jedes Verfahren zur aseptischen Überführung, falls zutreffend;
- k) die Seriennummern oder andere eindeutige Identifizierungszeichen des sterilisierten Produkts oder der sterilisierten Produktgruppen.

10.4 Wenn eine parametrische Freigabe anzuwenden ist (nur bei einem in der Endverpackung sterilisierten Produkt), müssen zusätzlich zu den Anforderungen in 10.3 noch folgende Daten aufgezeichnet werden:

- a) die Temperatur während der Haltezeit an zwei Stellen, die in Validierungsstudien als die ungünstigsten Stellen nachgewiesen wurden (zwei unabhängige Messfühler);
- b) eine Bestätigung, dass das für das Produkt validierte Beladungsmuster angewendet wurde;
- c) eine Bestätigung des Funktionierens des Zirkulationssystems, falls angewendet;
- d) die Ergebnisse der Bestimmung der Keimbelastung und der Bestimmung der Resistenzeigenschaften, falls zutreffend, für jedes Los von bearbeitetem Gewebe.

10.5 Bei der konventionellen Freigabe von jedem Los von in der Endverpackung sterilisierten Produkten muss mindestens ein Teil des Sterilisationsloses auf das Vorhandensein lebensfähiger Mikroorganismen untersucht werden und das Folgende enthalten:

- a) die abschließende Aufbewahrungslösung;
- b) mindestens eines von Folgendem:
 - 1) ein Endprodukt;
 - 2) ein Produkt, das verworfen wurde, jedoch den gesamten Herstellungsprozess durchlaufen hat;
 - 3) für das Medizinprodukt begründetermaßen repräsentative isolierte Stücke tierischen Gewebes und/oder anderer Produktbestandteile, die den gesamten Herstellungsprozess durchlaufen haben.

10.6 Bei einem Produkt, das nach der Sterilisation aseptisch verpackt wird, muss Folgendes unter Anwendung einer in einer Pharmakopöe festgelegten Prüfung auf Sterilität auf das Vorhandensein lebensfähiger Mikroorganismen untersucht werden:

- a) die abschließende Aufbewahrungslösung;
- b) mindestens eines von Folgendem:
 - 1) ein Endprodukt;
 - 2) ein Produkt, das verworfen wurde, jedoch den gesamten Herstellungsprozess durchlaufen hat;
 - 3) für das Medizinprodukt begründetermaßen repräsentative isolierte Stücke tierischen Gewebes und/oder anderer Bestandteile, die den gesamten Herstellungsprozess durchlaufen haben.

11 Produktfreigabe nach der Sterilisation

11.1 Es müssen ein oder mehrere Verfahren für die Produktfreigabe nach der Sterilisation spezifiziert werden. Diese(s) Verfahren müssen (muss) die Konformitätskriterien definieren.

11.1.1 Bei der parametrischen Freigabe muss das Verfahren die Konformität mit der (den) Verfahrensspezifikation(en), wie in 10.3 beschrieben, und zusätzlichen Anforderungen, wie in 10.4 a), b) und c) spezifiziert, enthalten. Es ist zu beachten, dass eine parametrische Freigabe des Produktes nur zulässig ist, wenn ein Verfahren der Sterilisation in der Endverpackung angewendet wird.

11.1.2 Bei der konventionellen Freigabe eines in der Endverpackung sterilisierten Produktes muss das Verfahren die Übereinstimmung mit der (den) in 10.3 beschriebenen Verfahrensspezifikation(en) enthalten und bei der in 10.5 beschriebenen mikrobiologischen Prüfung darf nach der Bebrütung kein Wachstum vorliegen.

11.1.3 Bei der konventionellen Freigabe eines Produktes, das in einzelnen Behältern oder als Bulkware sterilisiert wird, gefolgt von einer aseptischen Überführung des Produkts oder der Lösung, muss das Verfahren die Konformität mit der (den) in 10.3 beschriebenen Verfahrensspezifikation(en) enthalten und bei der in 10.6 beschriebenen mikrobiologischen Prüfung darf nach der Bebrütung kein Wachstum vorliegen.

11.2 Ein gegebenes Sterilisationsverfahren muss als nicht übereinstimmend angesehen werden und ein fehlerhaftes Produkt ist entsprechend den Festlegungen in ISO 13485 zu behandeln, wenn:

- a) eine Prozessvariable außerhalb der dokumentierten zulässigen Abweichungen liegt, oder
- b) bei einer beliebigen mikrobiologischen Untersuchung ein Keimwachstum nach der Bebrütung vorliegt (siehe 10.5 und 10.6).

12 Aufrechterhaltung der Wirksamkeit des Verfahrens

12.1 Allgemeines

Es muss der Nachweis erbracht werden, dass das System zur Sicherstellung des Zustandes des zur Sterilisation vorgelegten Produktes beständig wirksam ist. Dies schließt die Routineüberwachung der Keimbelastung des Produktes und/oder die Überwachung der Wirksamkeit der Schritte zur Verringerung der Keimbelastung ein.