DIN EN ISO 16140-5

ICS 07.100.30 Einsprüche bis 2018-03-05

Entwurf

Mikrobiologie der Lebensmittelkette – Verfahrensvalidierung – Teil 5: Arbeitsvorschrift für eine faktorielle Ringversuch-Verfahrensvalidierung (ISO/DIS 16140-5:2017); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 16140-5:2017

Microbiology of the food chain –
Method validation –
Part 5: Protocol for factorial interlaboratory validation of non-proprietary methods (ISO/DIS 16140-5:2017);
German and English version prEN ISO 16140-5:2017

Microbiologie de la chaîne alimentaire –
Validation des méthodes –
Partie 5: Protocole pour la validation interlaboratoires de méthodes non propriétaires par plan factoriel (ISO/DIS 16140-5:2017);
Version allemande et anglaise prEN ISO 16140-5:2017

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2018-01-05 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 nal@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 Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL), 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.

Gesamtumfang 92 Seiten

DIN-Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL)

© DIN Deutsches Institut für Normung e. V. · Jede Art der Vervielfältigung, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des DIN Deutsches Institut für Normung e. V., Berlin, gestattet.
Alleinverkauf der Normen durch Beuth Verlag GmbH, 10772 Berlin

Preisgruppe 19
www.din.de
www.beuth.de

Documents Document Sharing Hub
2791765

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 16140-5:2017) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 34 „Food products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 275 „Lebensmittelanalytik – Horizontale Verfahren“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 057-01-12 AA „Validierung mikrobiologischer Verfahren“ im DIN-Normenausschuss Lebensmittel und landwirtschaftliche Produkte (NAL).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigefügt. 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 4833-1	siehe DIN EN ISO 4833-1
ISO 7218	siehe DIN EN ISO 7218
ISO 16140-1:2016	siehe DIN EN ISO 16140-1:2016-11
ISO 16140-2:2016	siehe DIN EN ISO 16140-2:2016-11
ISO 17468:2016	siehe DIN EN ISO 17468:2016-11
ISO/TS 22117	siehe DIN CEN ISO/TS 22117

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

Nationaler Anhang NA
(informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 4833-1, *Mikrobiologie der Lebensmittelkette — Horizontales Verfahren zur Zählung von Mikroorganismen — Teil 1: Koloniezählung bei 30_°C mittels Gussplattenverfahren*

DIN EN ISO 7218, *Mikrobiologie von Lebensmitteln und Futtermitteln — Allgemeine Anforderungen und Leitlinien für mikrobiologische Untersuchungen*

DIN EN ISO 16140-1:2016-11, *Mikrobiologie der Lebensmittelkette — Verfahrensvalidierung — Teil 1: Terminologie (ISO 16140-1:2016); Deutsche Fassung EN ISO 16140-1:2016*

DIN EN ISO 16140-2:2016-11, *Mikrobiologie der Lebensmittelkette — Verfahrensvalidierung — Teil 2: Arbeitsvorschrift für die Validierung von alternativen (urheberrechtlich geschützten) Verfahren anhand eines Referenzverfahrens (ISO 16140-2:2016); Deutsche Fassung EN ISO 16140-2:2016*

DIN EN ISO 17468:2016-11, *Mikrobiologie der Lebensmittelkette — Technische Anforderungen und Leitfaden zur Einführung oder Überarbeitung eines genormten Referenzverfahrens (ISO 17468:2016); Deutsche Fassung EN ISO 17468:2016*

DIN CEN ISO/TS 22117, *Mikrobiologie von Lebensmitteln und Futtermitteln — Spezielle Anforderungen und Anleitungen an die Eignungsprüfung durch Ringversuche*

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

— Leerseite —

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

– Entwurf –

CEN/TC 275

Datum: 2017-12

prEN ISO 16140-5:2017

CEN/TC 275

Sekretariat: DIN

Mikrobiologie der Lebensmittelkette — Verfahrensvalidierung — Teil 5: Arbeitsvorschrift für eine faktorielle Ringversuch-Verfahrensvalidierung (ISO/DIS 16140-5:2017)

Microbiologie de la chaîne alimentaire — Validation des méthodes — Partie 5 : Protocole pour la validation interlaboratoires de méthodes non propriétaires par plan factoriel (ISO/DIS 16140-5:2017)

Microbiology of the food chain — Method validation — Part 5: Protocol for factorial interlaboratory validation of non-proprietary methods (ISO/DIS 16140-5:2017)

ICS:

Deskriptoren:

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

STD Version 2.9a

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

Inhalt

Seite

Europäisches Vorwort ... 3

Vorwort ... 4

Einleitung ... 5

1 Anwendungsbereich ... 8

2 Normative Verweisungen ... 8

3 Begriffe ... 8

4 Allgemeine Grundsätze für die faktorische, laborübergreifende Validierung nicht urheberrechtlich geschützter Verfahren ... 9
4.1 Allgemeines ... 9
4.2 Validierung im Vergleich mit einem Referenzverfahren ... 10
4.3 Validierung ohne Referenzverfahren ... 10

5 Qualitative Verfahren — Technische Arbeitsvorschriften für eine faktorische laborübergreifende Validierung ... 10
5.1 Hauseigene Validierungsuntersuchung ... 10
5.2 Laborvergleichsuntersuchung ... 11
5.2.1 Allgemeine Betrachtungen ... 11
5.2.2 Messprotokoll ... 11
5.2.3 Prüfaufbau ... 13
5.3 Berechnungen und Zusammenfassung der Daten ... 14
5.4 Auswertung der Daten ... 16
5.4.1 Paarweise Untersuchung ... 16
5.4.2 Nicht paarweise Untersuchung ... 16
5.4.3 Analyse der faktorischen Auswirkungen ... 17

6 Quantitative Verfahren — Technische Arbeitsvorschriften für eine faktorische laborübergreifende Validierung ... 17
6.1 Hauseigene Validierungsuntersuchung ... 17
6.2 Laborvergleichsuntersuchung ... 17
6.2.1 Allgemeine Betrachtungen ... 17
6.2.2 Messprotokoll ... 18
6.2.3 Prüfaufbau ... 19
6.3 Berechnungen und Zusammenfassung der Daten ... 19
6.4 Präzisionsuntersuchung ohne Bezugswert ... 22

Anhang A (normativ) Liste der Faktoren für das faktorische Untersuchungsdesign ... 23

Anhang B (informativ) Beispiel für eine faktorische Laborvergleichsuntersuchung bei einem quantitativen Verfahren ... 26
B.1 Untersuchungsdesign ... 26
B.2 Berechnungen und Zusammenfassung der Daten ... 29
B.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Labore 1 bis 5 der Laborvergleichsuntersuchung ... 29
B.2.2 Präzisionsdaten ... 30
B.2.3 Genauigkeitsprofil ... 32

Anhang C (informativ) Beispiel für eine faktorische Laborvergleichsuntersuchung bei einem qualitativen Verfahren ... 37

Literaturhinweise ... 47

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 16140-5:2017) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 34 „Food products“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 275 „Lebensmittelanalytik - Horizontale Verfahren“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 16140-5:2017 wurde von CEN als prEN ISO 16140-5:2017 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

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 34, *Food products*, Unterkomitee SC 9, *Microbiology* (Arbeitsgruppe WG 3 *Method validation*) erarbeitet.

Eine Liste aller Teile der Normenreihe ISO 16140 kann auf der ISO-Internetseite abgerufen werden.

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

Einleitung

Die Normenreihe ISO 16140 wurde ausgearbeitet, um auf die Anforderung zu reagieren, verschiedene Möglichkeiten zur Validierung oder Verifizierung von Prüfverfahren bereitzustellen. Sie folgt auf die Normenreihe ISO 16140:2003, *Microbiology of food and animal feeding stuffs — Protocol for the validation of alternative methods*. Die Normenreihe ISO 16140 besteht aus mehreren Teilen mit dem allgemeinen Titel *Microbiology of the food chain — Method validation:*

— *Part 1: Vocabulary*

— *Part 2: Protocol for the validation of alternative (proprietary) methods against a reference method*

— *Part 3: Protocol for the verification of reference and validated alternative methods implemented in a single laboratory*

— *Part 4: Protocol for single-laboratory (in-house) method validation*

— *Part 5: Protocol for factorial interlaboratory validation for non-proprietary methods*

— *Part 6: Protocol for the validation of alternative (proprietary) methods for microbiological confirmation and typing procedures*

ISO 17468, *Microbiology of the food chain — Technical requirements and guidance on establishment or revision of a standardized reference method*[2], ist eine Internationale Norm, die mit dieser Normenreihe eng verbunden ist. Diese Internationale Norm, die technische Regeln für die Entwicklung und Validierung von genormten Verfahren vorschreibt, dient den Technischen Komitees ISO/TC 34, *Food products*, Unterkomitee SC 9, *Microbiology*, und CEN/TC 275/WG 6, *Microbiology of the food chain*, als Grundlage für die Entwicklung von genormten Verfahren.

Bevor ein Verfahren im Labor eingesetzt werden kann, ist im Allgemeinen ein zweistufiger Prozess erforderlich:

— Die erste Stufe umfasst die Validierung des Verfahrens. Diese wird entweder in mehreren Laboren (Teile 2 und 5 von ISO 16140) oder in einem Labor (Teil 4 von ISO 16140) durchgeführt.

— Die zweite Stufe besteht aus der Verifizierung des Verfahrens. Hier wird von einem Labor gezeigt, dass es das Validierungsverfahren zufriedenstellend durchführen kann. Der Vorgang der Verfahrensverifizierung wird in Teil 3 von ISO 16140 beschrieben. In diesem Teil 3 wird unterschieden zwischen der Verifizierung von in der Validierungsuntersuchung enthaltenen (Lebensmittel-)Einheiten und in der Validierungsuntersuchung nicht untersuchten aber im Geltungsbereich der Validierung enthaltenen (Lebensmittel-)Einheiten.

ANMERKUNG 1 Bei genormten Referenzverfahren (mit und ohne veröffentlichte Validierungsdaten) ist vor der Umsetzung im Labor lediglich eine Verifizierung erforderlich.

ANMERKUNG 2 Zur Verbesserung der Lesbarkeit dieses Dokuments werden in diesem Teil der ISO 16140 die Begriffe „Kategorie“, „Art“ und „Einheit“ bisweilen mit dem Begriff „Lebensmittel“ kombiniert. Allerdings kann der Begriff „Lebensmittel“ nach den Angaben im Anwendungsbereich von ISO 16140-5 hierbei durch den Begriff „Futtermittel“ und die Begriffe aus anderen Bereichen der Lebensmittelkette ausgetauscht werden.

Teil 4 von ISO 16140 befasst sich mit der Validierung in einem Einzel-Labor. Die Ergebnisse gelten daher nur für das Labor, in dem die Untersuchung durchgeführt wurde. In diesem Fall ist eine Verifizierung (nach Teil 3 von ISO 16140) nicht erforderlich.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

Teil 5 von ISO 16140 beschreibt die Arbeitsvorschriften für die Fälle, in denen eine schnellere Validierung erforderlich ist, oder in denen es um die Validierung hoch spezialisierter Verfahren geht und die Anzahl der nach ISO 16140-2 erforderlichen Laboratorien nicht erreicht werden kann.

Das Flussdiagramm in Bild 1 gibt einen Überblick über die Verknüpfungen zwischen den unterschiedlichen oben genannten Teilen. Darüber hinaus enthält er Anweisungen für Anwender zur Auswahl des richtigen Teils der Normenreihe ISO 16140. Dabei werden auch der Zweck der Untersuchung und die oben angegebenen Anmerkungen berücksichtigt. Hierzu muss auf jeden Fall zwischen den Begriffen „Referenzverfahren“ und „genormtes Referenzverfahren“ unterschieden werden. Bei einem Referenzverfahren handelt es sich um ein international anerkanntes und in hohem Maße akzeptiertes Verfahren (Begriff 2.59 aus ISO 16140-1:2016). Dagegen ist ein genormtes Referenzverfahren ein Verfahren, das in einer Norm (Begriff 3.5 aus ISO 17468:2016) beschrieben wird. In der Normenreihe ISO 16140 umfasst der Begriff „Referenzverfahren“ auch die genormten Referenzverfahren. Im Flussdiagramm wird dargestellt, dass es für einige genormte Referenzverfahren unter Umständen keine veröffentlichten Validierungsdaten gibt.

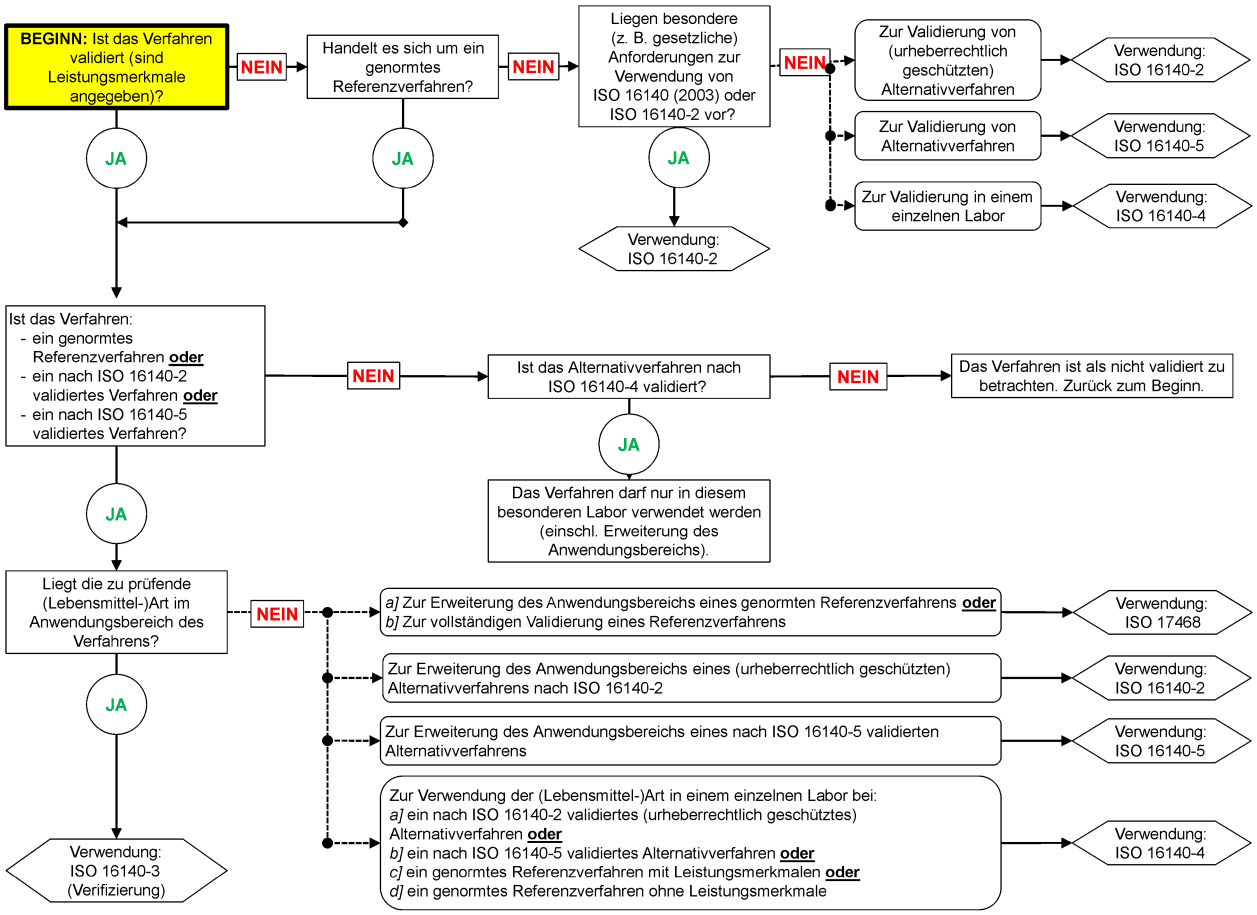

Bild 1 — Flussdiagramm zur Anwendung der verschiedenen Teile der Normenreihe ISO 16140

Teil 6 von ISO 16140 unterscheidet sich insofern ein wenig von den anderen Teilen dieser Normenreihe, als er sich auf eine sehr spezifische Situation bezieht, bei der lediglich die Bestätigungsprüfung des Verfahrens validiert wird. Bei der Bestätigungsprüfung wird ein angenommenes (mutmaßliches) Ergebnis in ein bestätigtes definitives Ergebnis umgesetzt. Die Typisierung reiner Stämme (z. B. bei der Serotypisierung von *Salmonella*) ist ebenfalls in Teil 6 von ISO 16140 enthalten.

Zur Durchführung eines Ringversuchs (einer Laborvergleichsuntersuchung) sind nach ISO 16140-2 (urheberrechtlich geschützte Verfahren) bei quantitativen Verfahren mindestens 8 Labore und bei qualitativen Verfahren mindestens 10 Labore erforderlich. ISO 16140-5 soll für Laborvergleichsuntersuchungen bestehend aus 4 bis 7 Laboren für quantitative Verfahren und aus 4 bis 9 Laboren für

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

qualitative Verfahren verwendet werden. ISO 16140-5 kann ausschließlich für nicht urheberrechtlich geschützte Verfahren verwendet werden. Tabelle 1 enthält eine Übersicht über die unterschiedlichen Protokolle.

Tabelle 1 — Übersicht über die unterschiedlichen in ISO 16140 beschriebenen Validierungsprotokolle

Anzahl der Labore	Mit Referenzverfahren	Ohne Referenzverfahren
1	Teil 4 von ISO 16140: faktorisch oder konventionell	Teil 4 von ISO 16140: faktorisch oder konventionell
4 bis 7 (quantitatives Verfahren)/4 bis 9 (qualitatives Verfahren)	Teil 5 von ISO 16140: nur für nicht urheberrechtlich geschützte Verfahren	Teil 5 von ISO 16140: nur für nicht urheberrechtlich geschützte Verfahren
≥ 8 (quantitative Verfahren)/≥ 10 (qualitative Verfahren)	Teil 2 von ISO 16140 (für Laborvergleichsuntersuchungen)	Nicht verfügbar

Dieser Teil von ISO 16140 stellt Arbeitsvorschriften bereit, die sich mit dem Sonderfall befassen, bei dem die Anzahl der erforderlichen Labore für eine laborübergreifende Validierung eines Verfahrens nach ISO 16140-2 (8 bei quantitativen Verfahren und 10 bei qualitativen Verfahren) nicht erreicht werden kann. Diese Arbeitsvorschriften erlauben eine Verfahrensvalidierung auf der Grundlage von lediglich 4 Laboren. Sie gelten beispielsweise in Fällen, in denen dringend ein validiertes Verfahren benötigt wird aber die Arbeitsvorschriften nach ISO 16140-2 zu viel Zeit in Anspruch nehmen würden. Dieser Teil von ISO 16140 befasst sich außerdem mit dem Problem einer Verfahrensvalidierung bei sehr spezifischen Verfahren, bei denen unter Umständen nur wenige Labore für eine Validierungsuntersuchung zur Verfügung stehen.

Damit die Anzahl der erforderlichen Labore auf 4 reduziert werden kann, die Übertragbarkeit der Validierung auf alle Labore aber dennoch gewährleistet ist, beruhen die Arbeitsvorschriften auf einem faktorischen Untersuchungsdesign. Bei einem faktorischen Design werden mehrere Faktoren, wie „Techniker“ oder „Nährmedium“ gleichzeitig verändert, und das Verfahren wird mit einer Reihe von unterschiedlichen Faktorkombinationen verwendet. Dieser Ansatz erlaubt eine detailliertere Analyse der Präzisionsparameter des Verfahrens, erfordert dabei aber eine geringere Zahl an Laboren und Prüfungen.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

1 Anwendungsbereich

Dieser Teil von ISO 16140 legt (auf der Grundlage von orthogonalen, faktorischen Untersuchungen) die allgemeinen Grundsätze und technischen Arbeitsvorschriften für die Validierung nicht urheberrechtlich geschützter Verfahren in der Mikrobiologie der Lebensmittelkette fest.

Dieser Teil von ISO 16140 ist anwendbar auf die Validierung von nicht urheberrechtlich geschützten Verfahren zur Analyse (Nachweis oder quantitative Bestimmung) von Mikroorganismen in

— Erzeugnissen, die für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind,

— Erzeugnissen, die als Futtermittel vorgesehen sind,

— Umgebungsproben im Bereich der Herstellung und Handhabung von Lebensmitteln und Futtermitteln,

— Proben aus dem Bereich der Primärproduktion.

Dieser Teil von ISO 16140 gilt insbesondere für Bakterien und Pilze. Einige Abschnitte sind auf andere (Mikro-)Organismen oder deren Metaboliten anwendbar. Die Bestimmung muss im Einzelfall erfolgen.

Dieser Teil von ISO 16140 kann nur zur Validierung von Verfahren angewendet werden, bei denen alle relevanten Parameter vollständig angegeben sind (einschließlich der Toleranzen zu Temperaturen und der Spezifikationen zu Nährmedien) und die bereits optimiert wurden.

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 7218, *Microbiology of food and animal feeding stuffs — General requirements and guidance for microbiological examinations*

ISO 16140-1:2016, *Microbiology of the food chain — Method validation — Part 1: Vocabulary*

ISO 16140-2:2016, *Microbiology of the food chain — Method validation — Part 2: Protocol for the validation of alternative (proprietary) methods against a reference method*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe und Definitionen nach ISO 16140-1 sowie die Folgenden. 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

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

3.1
Block
mehrere eingestellte Sollwerte, die gleichzeitig oder in kurzen Zeitintervallen durchgeführt werden müssen und für die gleichen Proben verwendet werden

BEISPIEL Block = gleichzeitig durchgeführte eingestellte Sollwerte =
Techniker „a“ Nährmedium „b“ + Temperatur „a“ + Inkubator „a“
UND
Techniker „b“ + Nährmedium „a“ + Temperatur „b“ + Inkubator „b“

3.2
Faktor
qualitativer oder quantitativer Parameter innerhalb des Verfahrens, der innerhalb der Grenzen des angegebenen Verfahrens auf mindestens zwei Ebenen variiert werden kann

BEISPIEL Techniker.

Anmerkung 1 zum Begriff: In diesem Teil von ISO 16140 werden nur die Faktoren berücksichtigt, die mit den Vorgaben des Verfahrens übereinstimmen.

3.3
Faktorniveau
Wert des Faktors innerhalb des Untersuchungsdesigns

BEISPIEL Techniker „a“, Techniker „b“ usw.

Anmerkung 1 zum Begriff: In diesem Teil von ISO 16140 wird jeder Faktor anhand von zwei Faktorniveaus, „a“ und „b“, variiert.

3.4
eingestellter Sollwert
Kombination von Faktorniveaus

BEISPIEL Techniker „a“ + Nährmedium „b“ + Temperatur „a“ + usw.

Anmerkung 1 zum Begriff: Diese Bedingungen können durch eine Kombination von innerhalb der Untersuchung variierten Faktorniveaus bezeichnet werden.

4 Allgemeine Grundsätze für die faktorische, laborübergreifende Validierung nicht urheberrechtlich geschützter Verfahren

4.1 Allgemeines

Dieser Teil von ISO 16140 verwendet Arbeitsvorschriften auf der Grundlage von orthogonalen faktorischen Untersuchungen. Die hohe Zuverlässigkeit der für die Verfahrensvalidierung bestimmten Parameter wird durch die Konzentration auf geeignete Faktoren ermöglicht (z. B. Techniker, Nährmedien, Probenherstellung, Temperatur und Dauer), die das Prüfergebnis beeinflussen können. Dies ermöglicht die Reduzierung der erforderlichen Labore auf mindestens 4. Sofern nicht ausdrücklich ausgeschlossen, müssen die allgemeinen Konzepte und Betrachtungen aus ISO 16140-2 verwendet werden. Die Validierung kann im Vergleich mit einem Referenzverfahren oder durch die Anwendung geeigneten Referenzmaterials durchgeführt werden.

Die Arbeitsvorschriften dieser Validierung können auf verschiedene Weise verwendet werden:

— **Für alle Labore**: Wenn 4 Labore als „zufällige Auswahl“ aus den unabhängigen Laboren verschiedener Organisationen angesehen werden können, kann das Prüfverfahren insofern für alle Labore als validiert gelten, als exakte und präzise Messungen von jedem Labor erwartet werden müssen.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

— **Für die Labore einer Organisation**: Wenn 4 Labore als „zufällige Auswahl“ aus den unabhängigen Laboren einer Organisationen angesehen werden können, kann das Prüfverfahren insofern für alle Labore dieser Organisation als validiert gelten, als exakte und präzise Messungen von jedem Labor dieser Organisation erwartet werden müssen.

4.2 Validierung im Vergleich mit einem Referenzverfahren

Die Arbeitsvorschrift für die Validierung umfasst zwei Phasen:

— eine hauseigene Validierungsuntersuchung eines nicht urheberrechtlich geschützten Verfahrens im Vergleich zum Referenzverfahren, durchgeführt im organisierenden Labor;

— eine laborübergreifende Untersuchung eines nicht urheberrechtlich geschützten Verfahrens im Vergleich zum Referenzverfahren, durchgeführt in verschiedenen Laboren.

Die technischen Arbeitsvorschriften für die Durchführung der hauseigenen Validierungsuntersuchung und der Laborvergleichsuntersuchung sind in den Abschnitten 5 und 6 angegeben, je nachdem, ob es sich um ein qualitatives oder ein quantitatives Prüfverfahren handelt.

Die ausgewählten Faktoren für die faktorische Laborvergleichsuntersuchung sollten sowohl für das Referenz- als auch für das Alternativverfahren gelten.

4.3 Validierung ohne Referenzverfahren

Die Arbeitsvorschrift für die Validierung umfasst zwei Phasen:

— eine hauseigene Validierungsuntersuchung eines nicht urheberrechtlich geschützten Verfahrens im Vergleich zum Referenzwert, durchgeführt im organisierenden Labor;

— eine laborübergreifende Untersuchung eines nicht urheberrechtlich geschützten Verfahrens im Vergleich zum Referenzwert, durchgeführt in verschiedenen Laboren.

Die technischen Arbeitsvorschriften für die Durchführung der hauseigenen Validierungsuntersuchung und der Laborvergleichsuntersuchung für quantitative Prüfverfahren sind in Abschnitt 6 angegeben.

Qualitative Prüfverfahren können nach diesem Teil von ISO 16140 ohne Referenzverfahren nicht validiert werden.

5 Qualitative Verfahren — Technische Arbeitsvorschriften für eine faktorische laborübergreifende Validierung

5.1 Hauseigene Validierungsuntersuchung

Die hauseigene Validierungsuntersuchung ist der Teil des Validierungsprozesses, der im organisierenden Labor durchgeführt wird. Sie kann nach den Angaben in ISO 16140, Teil 4, nach dem konventionellen Ansatz oder nach dem faktorischen Ansatz durchgeführt werden.

Mit einer hauseigenen Validierungsuntersuchung kann die Leistung des Verfahrens in dem Labor gezeigt werden, in dem die Untersuchung durchgeführt wurde. Im Rahmen der allgemeinen Verfahrensvalidierung ist dies der erste Schritt zur Bewertung der Leistung eines Verfahrens für eine große Anzahl von (Lebensmittel-)Arten und Proben. Bei der Laborvergleichsuntersuchung wird die Leistung des Verfahrens dagegen für eine große Anzahl von Laboren beurteilt.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

5.2 Laborvergleichsuntersuchung

5.2.1 Allgemeine Betrachtungen

Das Ziel der Laborvergleichsuntersuchung ist der Vergleich der Leistung des Referenzverfahrens mit der des Alternativverfahrens anhand der RLOD aus unterschiedlichen Laboren. Dabei wird der gleiche Probensatz unter vergleichbaren Bedingungen untersucht, und die Ergebnisse werden mit den zuvor definierten Kriterien für einen annehmbaren Unterschied zwischen dem Referenz- und dem Alternativverfahren verglichen. Die Laborvergleichsuntersuchung wird vom organisierenden Labor geplant.

Das organisierende Labor erstellt die Proben und die Datenblätter für die Aufzeichnung aller Untersuchungsdaten und kritischen Untersuchungsbedingungen, die von jedem Labor zu erfüllen sind. Jedes Labor muss vor der Teilnahme an dem Versuch ordnungsgemäß seine Kompetenz in Bezug auf die Anwendung des Alternativ- und des Referenzverfahrens nach ISO 7218 nachweisen.

Techniker, die an der Herstellung der in der Laborvergleichsuntersuchung verwendeten Proben beteiligt waren, dürfen nicht an der Untersuchung dieser Proben im Rahmen der Laborvergleichsuntersuchung teilnehmen.

5.2.2 Messprotokoll

Zur Durchführung der Messreihe sind mindestens vier unabhängige Labore erforderlich. Diese Labore müssen für die Grundgesamtheit der Labore repräsentativ sein und vom organisierenden Labor abgesehen zu mindestens 3, vorzugsweise 4 unterschiedlichen Organisationen gehören.

ANMERKUNG 1 Labore an unterschiedlichen Standorten, die jedoch zu einem Unternehmen oder Institut gehören, werden als zu verschiedenen Organisationen gehörend angesehen.

ANMERKUNG 2 Wenn die 4 Labore zwar unabhängig sind und die Grundgesamtheit der Labore innerhalb einer Organisation repräsentieren, so gilt das Ergebnis der Validierungsuntersuchung nur für die Labore dieser Organisation.

Sofern möglich, sollten mehr als 4 Labore teilnehmen, sodass die Ergebnisse von mindestens 8 Technikern zur Verfügung stehen, falls bestimmte Daten aus irgendeinem Grund nicht verwendet werden können.

Es gilt folgende Arbeitsvorschrift:

— In den Fällen, in denen für das Alternativverfahren unterschiedliche Arbeitsvorschriften für die Anreicherung vorliegen, muss für die Anreicherung die anspruchsvollste Vorschrift gewählt werden, z. B. die Vorschrift mit der kürzesten Inkubationszeit oder mit besonders selektiven Anreicherungsbedingungen. Die gewählte (Lebensmittel-)Einheit muss für die gewählte Anreicherungsvorschrift relevant sein. Diese relevante (Lebensmittel-)Einheit, die zur Herstellung der Untersuchungsproben verwendet wird, sollte eine natürliche Hintergrundmikroflora enthalten.

— Die gewählte (Lebensmittel-)Einheit muss mit dem Zielorganismus beimpft werden. Die Arbeitsvorschrift für das Beimpfen der Proben muss für die ausgewählte (Lebensmittel-)Einheit geeignet sein. Die Proben müssen vom organisierenden Labor hergestellt werden, um die Homogenität zwischen den Proben sicherzustellen. Dabei sind die in ISO 16140-2:2016, Anhang B und Anhang C, enthaltenen Vorschriften zur Herstellung zu beachten.

— Es sind mindestens drei verschiedene Kontaminationsniveaus zu verwenden: eine Negativkontrolle (L_0) und zwei Konzentrationsniveaus (L_1 und L_2). Niveau L_1 sollte zwischen LOD_{50} des Referenzverfahrens ($LOD_{50,ref}$) und LOD_{50} des Alternativverfahrens ($LOD_{50,alt} = RLOD \cdot LOD_{50,ref}$) liegen. Niveau L_2 sollte 1 $\log_{10}$-Niveau über L_1 liegen.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

— Für die ausgewählte (Lebensmittel-)Einheit müssen pro Sollwert und Labor je 4 Parallelproben auf Niveau L_1 geprüft werden. Bei den beiden anderen Niveaus, L_0 und L_2, wird jeweils nur 1 Prüfung durchgeführt.

— Nach dem faktorischen, orthogonalen Design müssen in jedem Labor für beide Prüfverfahren und für alle Kontaminationsniveaus (L_0, L_1 und L_2) 8 eingestellte Sollwerte geprüft werden. Insgesamt werden in jedem Labor 96 Ergebnisse bereitgestellt (1 + 4 + 1 Prüfungen × 8 eingestellte Sollwerte × 2 Verfahren).

— Alle Proben sollten blind kodiert werden, um sicherzustellen, dass die Analytiker keine Kenntnis von deren Kontaminationsniveau haben.

— Bei Prüfungen, die zu paarweisen Ergebnissen führen (paarweise Ergebnisse treten auf, wenn der erste Anreicherungsschritt bei dem Alternativverfahren und dem Referenzverfahren gleich ist), ist eine Untersuchungsprobe erforderlich, um ein Ergebnis für das Alternativ- und das Referenzverfahren zu erhalten. Bei Untersuchungen, die zu nicht paarweisen Ergebnissen führen (nicht paarweise Ergebnisse treten auf, wenn das Alternativ- und das Referenzverfahren mit unterschiedlichen ersten Anreicherungsschritten beginnen), sind zwei Sätze mit Untersuchungsproben erforderlich. Eine Untersuchungsprobe wird mit dem Alternativverfahren untersucht und eine andere mit dem Referenzverfahren.

— Die Daten werden in zwei Tabellen angegeben. In der ersten werden die Ergebnisse des Referenzverfahrens angeführt und in der zweiten die Ergebnisse des Alternativverfahrens vor und nach der Bestätigung der Ergebnisse. Wenn die Ergebnisse für das Alternativ- und das Referenzverfahren von derselben anfänglichen Anreicherungs-Bouillon erhalten wurden (paarweise Daten), dann brauchen die Ergebnisse des Alternativverfahren nicht bestätigt zu werden, wenn die Ergebnisse mit denen des Referenzverfahrens übereinstimmen. Wenn das Referenzverfahren zu einem negativen Ergebnis führt und das alternative Verfahren zu einem positiven Ergebnis, dann ist eine Bestätigung des positiven Ergebnisses erforderlich. Wenn die Ergebnisse des Alternativ- und des Referenzverfahrens von verschiedenen Anreicherungsschritten erhalten wurden (nicht paarweise Daten), dann müssen alle mit dem Alternativverfahren erhaltenen Anreicherungen zur Bestätigung weitergeführt werden. Die Pfade zur Bestätigung werden in ISO 16140-2:2016, Abschnitt 5.1.3.3, beschrieben.

— Das organisierende Labor kann darauf hinweisen, dass Bouillons, Platten und/oder Isolate für einen bestimmten Zeitraum aufbewahrt werden müssen, damit bei Bedarf von einem Labor erhaltene Ergebnisse bestätigt werden können.

— Die Analyse der Proben ist in jedem Labor zum festgelegten Datum durchzuführen.

Um die Genauigkeit und Präzision in einem Einzel-Labor unter Routinebedingungen vorhersagen zu können, müssen relevante schwer zu kontrollierende Verfahrensfaktoren ausgewählt und systematisch variiert werden, wie beispielsweise Personal, Medien und Inkubationsbedingungen. Die Auswahl dieser Faktoren und Faktorniveaus ist für die Zuverlässigkeit der Untersuchungsergebnisse von entscheidender Bedeutung. Vier relevante Verfahrensfaktoren müssen gleichzeitig anhand von je 2 Niveaus variiert werden.

Bei Verfahren für kultivierbare Mikroorganismen zeigen die Faktoren „Techniker“ und „Nährmedien“ die größte Signifikanz und müssen bei allen Untersuchungen einbezogen werden.

— Techniker: Die Prüfungen müssen in Einzel-Labors von 2 voneinander unabhängig arbeitenden Technikern durchgeführt werden.

— Nährmedien: sofern erhältlich, sind Medien von 2 unterschiedlichen Herstellern zu verwenden. Alternativ werden vorgefertigte gegenüber aus dehydrierten Medien hergestellte Medien oder Medien aus zwei unterschiedlichen Chargen verwendet. Bei entsprechender Verfügbarkeit sollte jedes Labor dabei Medien anderer Hersteller bzw. Chargen verwenden als die anderen Labore.

AVA Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

Drei weitere Faktoren müssen für diese Untersuchung ausgewählt werden. Die Entscheidung für weitere am besten geeignete Faktoren für eine bestimmte Untersuchung sollte nach dem Kenntnisstand von Sachverständigen getroffen werden. Die folgende Liste enthält Beispiele für die Auswahl weiterer Faktoren und Faktorniveaus:

— Ggf. Probenvorbereitung (z. B. Auftauen eingefrorener Proben „a“ = bei Raumtemperatur oder „b“ = bei 4 °C);

— Unterschiedliche Inkubatoren (es sind zwei unterschiedliche Inkubatoren zu verwenden; wenn nur ein Inkubator zur Verfügung steht, muss die Beimpfung mithilfe von zwei Niveaus variiert werden, z. B. „a“ = kürzeste Dauer und tiefste zulässige Temperatur nach der Verfahrenstoleranz und „b“ = längste Dauer und höchste Temperatur).

Zu jedem Verfahren werden optimale Bedingungen angegeben, z. B. Inkubationstemperatur und -dauer mit 37 °C und 24 h, mit denen die besten Ergebnisse erzielt werden. Allerdings sind wegen ggf. bestehender Ungenauigkeiten der Geräte auch Bereiche um die optimalen Werte zulässig, die dennoch annehmbare Bedingungen ergeben (z. B. 37 °C ± 1 °C, 24 h ± 1 h). Das Design sollte die Prüfung derer Extremwerte vorsehen. Andere Einflüsse, wie Belastungsbedingungen könnten ebenfalls berücksichtigt werden.

Falls nach Ansicht von Sachverständigen andere Faktoren als relevanter für das Ergebnis des zu untersuchenden Verfahrens angesehen werden, dürfen diese nach dem Untersuchungsdesign ebenso anhand von zwei Niveaus variiert werden. Andere Faktoren sind unter Umständen Belastungsfaktoren oder Lagerungsbedingungen der Proben. Eine nicht ausschließliche gruppierte Liste möglicher Faktoren kann Anhang A entnommen werden. Je nach Verfahren, muss je ein Faktor aus jeder der relevantesten Gruppen ausgewählt werden.

Faktoren und Faktorniveaus müssen die normalen Abweichungen bei Routinearbeiten in den Labors widerspiegeln. Die Faktoren werden gleichzeitig untersucht. Dabei wird das in Abschnitt 5.2.3 beschriebene Untersuchungsdesign verwendet.

5.2.3 Prüfaufbau

Jeder eingestellte Sollwert ist eine Kombination der Niveaus von 5 Verfahrensfaktoren. Zu jedem eingestellten Sollwert führt jedes teilnehmende Labor für beide Prüfverfahren 1 + 4 + 1 Prüfungen mit den Niveaus L_0, L_1 und L_2 durch. Dabei müssen acht unterschiedliche Sollwerte (1 bis 8) berücksichtigt werden. Das Untersuchungsdesign ist in Tabelle 2 dargestellt: Dabei geben „a“ und „b“ die Niveaus der betreffenden Faktoren an.

Tabelle 2 — Untersuchungsdesign für qualitative Verfahren, die in jedem der mindestens 4 Labors durchgeführt werden müssen

Eingestellter Sollwert	Faktor 1 Techniker	Faktor 2 Nährmedium	Faktor 3 z. B. Auftauvorgang	Faktor 4 z. B. Inkubator	Faktor 5 z. B. Hintergrundflora
1	a	a	a	a	a
2		b	b	b	b
3		a	a	b	b
4		b	b	a	a
5	b	a	b	a	b
6		b	a	b	a
7		a	b	b	a
8		b	a	a	b

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

ANMERKUNG Dieses Untersuchungsdesign (mit 5 Faktoren) unterscheidet sich vom Aufbau aus ISO 16140, Teil 4, für Untersuchungen zu Einzel-Labor-Validierungen (mit 4 Faktoren).

Bei 4 Laboren, 8 eingestellten Sollwerten, 3 Kontaminationsniveaus und 2 Prüfverfahren (Referenz- und Alternativverfahren) beträgt die Anzahl der Einzelprüfungen mindestens $4 \times 8 \times (1 + 4 + 1) \times 2 = 384$.

Das organisierende Labor muss die Rohdaten und andere im Erfassungsbogen geforderte Angaben untersuchen, um sicherzustellen, dass die Labore die Untersuchungen in Übereinstimmung sowohl mit dem Alternativverfahren als auch mit dem Referenzverfahren, beide in Schriftform vorliegend, durchgeführt haben. Wenn Anzeichen dafür vorliegen, dass die Ergebnisse möglicherweise unter ungeeigneten Bedingungen erhalten wurden und/oder die Verfahren nicht genauestens eingehalten wurden, werden diese oder alle Ergebnisse des Labors von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Anhang C zeigt ein Beispiel für eine faktorische Laborvergleichsuntersuchung bei einem qualitativen Verfahren.

5.3 Berechnungen und Zusammenfassung der Daten

Die von den einzelnen Teilnehmern der Laborvergleichsuntersuchung erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 3 — Anteil der positiven Ergebnisse nach dem Referenzverfahren

Labor	**Kontaminationsniveau**		
	L_0	L_1	L_2
Labor 1	/8	/32	/8
Labor 2	/8	/32	/8
Labor 3	/8	/32	/8
usw.	/8	/32	/8
Gesamt			

Tabelle 4 — Anteil der positiven Ergebnisse (vor und nach der Kontamination) nach dem Alternativverfahren

Labor	**Kontaminationsniveau**					
	L_0		L_1		L_2	
	Mutmaßlich	Bestätigt	Mutmaßlich	Bestätigt	Mutmaßlich	Bestätigt
Labor 1	/8	/8	/32	/32	/8	/8
Labor 2	/8	/8	/32	/32	/8	/8
Labor 3	/8	/8	/32	/32	/8	/8
usw.	/8	/8	/32	/32	/8	/8
Gesamt						

Nachfolgende Berechnungen werden nach ISO 16140-2:2016, Abschnitt 5.2.3, durchgeführt. Diese Berechnungen müssen bei allen eingestellten Faktorsollwerten 1 bis 8 sowie für jede Untergruppe von Faktorsollwerten durchgeführt werden, die 1 der 5 Faktoren und 1 der 2 Faktorniveaus entsprechen (siehe Tabelle 5).

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

Tabelle 5 — Zusammenfassung der Ergebnisse

Faktorniveaus	Einstellungen	Positive Übereinstimmung (PA)	Negative Übereinstimmung (NA)	Negativabweichung (ND)	Positivabweichung (PD)	Falsch-positive Ergebnisse (FP)	Summe (N)	Alternativverfahren zur Trennschärfe (SE(alt)) (%)	Referenzverfahren zur Trennschärfe (SE(ref)) (%)	Relative Richtigkeit (RT) (%)	Alternativverfahren zur relativen Spezifität (%)	Referenzverfahren zur relativen Spezifität (%)	Falsch-positiv-Rate (FPR) (%)
Alle eingestellten Sollwerte	1 bis 8												
Faktor 1 (Techniker) „a“													
Faktor 2 (Techniker) „b“													
Faktor 2 (z. B. Nährmedium) „a“	1,3,5,7												
Faktor 2 (z. B. Nährmedium) „b“	2,4,6,8												
Faktor 3 (z. B. Auftauvorgang) „a“	1,3,6,8												
Faktor 3 (z. B. Auftauvorgang) „b“	2,4,5,7												
Faktor 4 (z. B. Inkubator) „a“	1,4,5,8												
Faktor 4 (z. B. Inkubator) „b“	2,3,6,7												
Faktor 5 (z. B. Hintergrundflora) „a“	1,4,6,7												
Faktor 5 (z. B. Hintergrundflora) „b“	2,3,5,8												

ANMERKUNG 1 Definitionen der Parameter können ISO 16140-2:2016, Abschnitt 5.1.3.4, entnommen werden.

ANMERKUNG 2 In den meisten Fällen unterscheiden sich in den individuellen Labors die Faktorniveaus des Faktors „Techniker“ (außer in den Fällen, in denen Techniker „a“ und „b“ bestimmte Ausbildungsstände darstellen). Dann kann die Trennschärfenanalyse bei diesem Faktor nicht sinnvoll ausgewertet werden. Die entsprechenden Zeilen sollten dann frei bleiben. Dies gilt in gleicher Weise auch für andere Faktoren, bei denen eine Trennschärfenanalyse der Faktorniveaus keine sinnvolle Auswertung zulässt.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

5.4 Auswertung der Daten

5.4.1 Paarweise Untersuchung

Bei einer paarweisen Untersuchung werden die Differenz (ND − PD) und die Summe (ND + PD) für positive Niveaus L_1 und L_2 berechnet. Die für (ND − PD) und (ND+PD) ermittelten Werte dürfen nicht höher sein als die in Tabelle 6 in Bezug auf die Anzahl der teilnehmenden Labors (N_{lab}) angeführten Zulässigkeitsgrenzen (en: acceptability limits, AL).

Tabelle 6 — Zulässigkeitsgrenzen für eine paarweise Untersuchung in Bezug auf die Anzahl der Labors

N_{lab}	ND − PD	ND + PD
4	3	4
5	4	5
6	4	6
7	5	7
8	5	8
9	6	9

Die AL wird nicht eingehalten, wenn der beobachtete Wert größer als die AL ist. Wird die AL nicht eingehalten, sollten Untersuchungen (z. B. eine Ursachenanalyse) durchgeführt werden, um die beobachteten Ergebnisse zu erklären. Auf der Grundlage der AL und der zusätzlichen Angaben wird entschieden, ob das Alternativverfahren als nicht gebrauchstauglich anzusehen ist. Die Gründe für die Annahme des Alternativverfahrens bei Nichteinhaltung der AL müssen im Untersuchungsbericht angegeben werden.

5.4.2 Nicht paarweise Untersuchung

Bei einer nicht paarweisen Untersuchung wird die Differenz (ND − PD) für Niveau L_1 berechnet. Der ermittelte beobachtete Wert darf nicht höher sein als die AL. Die AL wird berechnet durch

$$AL = 4\sqrt{6N_{lab}\left((p_+)_{ref} + (p_+)_{alt} - 2\left((p_+)_{ref} \times (p_+)_{alt}\right)\right)}.$$

Dabei ist

$N_{lab} =$ die Anzahl der Labore,

$(p_+)_{ref} =$ die Anzahl der Proben aller Labore mit einem positiven Ergebnis nach dem Referenzverfahren bei Niveau L_1, geteilt durch die Anzahl der Proben, die bei Niveau L_1 geprüft wurden,

$(p_+)_{alt} =$ die Anzahl der Proben aller Labore mit einem positiven Ergebnis nach dem Alternativverfahren bei Niveau L_1, geteilt durch die Anzahl der Proben, die bei Niveau L_1 geprüft wurden.

Die AL wird nicht eingehalten, wenn der beobachtete Wert größer als die AL ist. Wird die AL nicht eingehalten, sollten Untersuchungen (z. B. eine Ursachenanalyse) durchgeführt werden, um die beobachteten Ergebnisse zu erklären. Auf der Grundlage der AL und der zusätzlichen Angaben wird entschieden, ob das Alternativverfahren als nicht gebrauchstauglich anzusehen ist. Die Gründe für die Annahme des Alternativverfahrens bei Nichteinhaltung der AL müssen im Untersuchungsbericht angegeben werden.

AVA Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

5.4.3 Analyse der faktorischen Auswirkungen

Darüber hinaus können beim faktorischen Design auf der Grundlage der berechneten RLOD-Werte jedes Labors die Auswirkungen der einzelnen Faktoren und der Interaktionen zwischen den Faktoren (z. B. Techniker oder Nährmedium bzw. Inkubationsbedingungen) berechnet werden.

ANMERKUNG Zur Durchführung der RLOD-Berechnungen wurde ein Microsoft Excel®-basiertes Programm bereitgestellt (http://standards.iso.org/iso/16140).

Die folgenden Bezeichnungen werden verwendet: k bezieht sich auf das Labor, und p ist die Anzahl der Labore ($1 \leq k \leq p$). Bei bestimmten relevanten Faktoren wird der $\log_{10}$-Wert der RLOD anhand aller Prüfergebnisse der vier eingestellten Sollwerte aus Labor k für das Niveau „a“ mit $Y_k^{(a)}$ angegeben. Der $\log_{10}$-Wert der RLOD anhand aller Prüfergebnisse der vier eingestellten Sollwerte aus Labor k für das Niveau „b“ wird mit $Y_k^{(b)}$ angegeben. Danach wird der Durchschnitt der Differenzen dieser $\log_{10}$-Werte der RLODs aller Labore berechnet.

$$d = \frac{1}{p}\sum_{k=1}^{p}\left(Y_k^{(b)} - Y_k^{(a)}\right).$$

Falls diese Differenz d kleiner als $-0{,}3$ oder größer als $+0{,}3$ ist, wird der Faktor als mit erheblichem Einfluss auf die RLOD betrachtet. Weitere Analysetechniken können bei Uhlig und Gowik[4] nachgeschlagen werden.

6 Quantitative Verfahren — Technische Arbeitsvorschriften für eine faktorische laborübergreifende Validierung

6.1 Hauseigene Validierungsuntersuchung

Die hauseigene Validierungsuntersuchung ist der Teil des Validierungsprozesses, der im organisierenden Labor durchgeführt wird. Sie kann nach den Angaben in ISO 16140, Teil 4, nach dem konventionellen Ansatz oder nach dem faktorischen Ansatz durchgeführt werden.

Mit einer hauseigenen Validierungsuntersuchung kann die Leistung des Verfahrens in dem Labor gezeigt werden, in dem die Untersuchung durchgeführt wurde. Im Rahmen der allgemeinen Verfahrensvalidierung ist dies der erste Schritt zur Bewertung der Leistung eines Verfahrens für eine große Anzahl von (Lebensmittel-)Arten und Proben. Bei der Laborvergleichsuntersuchung wird die Leistung des Verfahrens dagegen für eine große Anzahl von Laboren beurteilt.

Die faktorische laborübergreifende Validierung erfordert keine vollständige hauseigene Validierung nach ISO 16140-4, da die meisten relevanten Verfahrensvalidierungsparameter aus der Laborvergleichsuntersuchung selbst extrahiert werden können. Die einzige Ausnahme ist die Bestimmung der Parameter für die Inklusivität und die Exklusivität. Hierzu muss eine Inklusivitäts-/Exklusivitätsuntersuchung nach ISO 16140-2:2016, Abschnitt 6.1.5, durchgeführt werden.

6.2 Laborvergleichsuntersuchung

6.2.1 Allgemeine Betrachtungen

Das Ziel der Laborvergleichsuntersuchung ist der Vergleich der Leistung (d. h. der Genauigkeit und der Präzision) des Referenzverfahrens mit der des Alternativverfahrens anhand unterschiedlicher Labore. Dabei wird der gleiche Probensatz unter vergleichbaren Bedingungen untersucht, und die Ergebnisse werden mit den zuvor definierten Kriterien für einen annehmbaren Unterschied zwischen dem Referenz- und dem Alternativverfahren verglichen. Nach Möglichkeit sollten die Versuchsbedingungen die normale Streuung zwischen Laboratorien widerspiegeln. Die Laborvergleichsuntersuchung wird vom organisierenden Laboratorium organisiert.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

6.2.3 Messprotokoll

Zur Durchführung der Messreihe sind mindestens vier unabhängige Labore erforderlich. Diese Labore müssen für die Grundgesamtheit der Labore repräsentativ sein, an 4 unterschiedlichen Standorten tätig sein und vom organisierenden Labor abgesehen zu mindestens 3 unterschiedlichen Organisationen gehören, wenn das Ergebnis der Validierungsuntersuchung auf die Grundgesamtheit der Labore anwendbar sein soll. Laboratorien an unterschiedlichen Standorten, die jedoch zu einem Unternehmen oder Institut gehören, werden nicht als verschiedene Organisationen zugelassen.

ANMERKUNG Wenn die 4 Labore unabhängig sind und die Grundgesamtheit der Labore innerhalb einer Organisation repräsentieren, so gilt das Ergebnis der Validierungsuntersuchung nur für die Labore dieser Organisation.

Sofern möglich, sollten mehr als 4 Labore teilnehmen, sodass die Ergebnisse von mindestens 8 Technikern zur Verfügung stehen, falls bestimmte Daten aus irgendeinem Grund nicht verwendet werden können.

Das organisierende Labor erstellt die Proben und die Datenblätter für die Aufzeichnung aller Untersuchungsdaten und kritischen Untersuchungsbedingungen, die von jedem Labor zu erfüllen sind. Jedes Labor muss vor der Teilnahme an dem Versuch ordnungsgemäß seine Kompetenz in Bezug auf die Anwendung des Alternativ- und des Referenzverfahrens nach ISO 7218 nachweisen.

Techniker, die an der Herstellung der in der Laborvergleichsuntersuchung verwendeten Proben beteiligt waren, dürfen nicht an der Untersuchung dieser Proben im Rahmen der Laborvergleichsuntersuchung teilnehmen.

Es gilt folgende Arbeitsvorschrift:

— Die Untersuchungsproben werden aus einer relevanten (Lebensmittel-)Einheit hergestellt. Die (Lebensmittel-)Einheit sollte eine natürliche Hintergrundmikroflora enthalten.

— Die gewählte (Lebensmittel-)Einheit kann mit dem Zielorganismus beimpft werden. Die Arbeitsvorschrift für das Beimpfen der Proben muss für die ausgewählte (Lebensmittel-)Einheit geeignet sein. Die Proben müssen so hergestellt werden, dass die Homogenität zwischen den Proben sichergestellt ist. Dabei sind die in ISO 16140-2:2016, Anhang B und Anhang C, enthaltenen Vorschriften zur Herstellung zu beachten. Im Allgemeinen gewährleisten flüssige Proben (im Vergleich mit festen Proben) eine bessere Homogenität. Das organisierende Laboratorium muss die Homogenität der Proben nachweisen. Prüfungen auf Homogenität und Annahmekriterien sind in ISO/TS 22117[3] beschrieben.

— Es sind mindestens drei verschiedene Kontaminationsniveaus zu verwenden. Die Analytkonzentrationen sollten so gewählt werden, dass sie mindestens die geringen, mittleren und hohen Konzentrationen des Gesamtbereichs des Alternativverfahrens erfassen. Es sollte außerdem eine Negativkontrolle einbezogen werden.

— Die Analysen werden in jedem Labor durchgeführt. Dabei ist für jedes Auszählverfahren bei den drei Kontaminationsniveaus das weiter unten beschriebene faktorische, orthogonale Design einzuhalten. Alle Proben sollten blind kodiert werden, um sicherzustellen, dass die Analytiker keine Kenntnis von deren Kontaminationsniveau haben.

— Die Untersuchung der Proben ist in jedem Laboratorium zum festgelegten Datum durchzuführen.

Die Auswahl der Verfahrensfaktoren muss nach den Angaben in Abschnitt 5.2.2 durchgeführt werden. Die Faktoren werden gleichzeitig untersucht. Dabei wird das in Abschnitt 6.2.3 beschriebene Untersuchungsdesign verwendet.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

6.2.3 Prüfaufbau

Jeder eingestellte Sollwert ist eine Kombination der Niveaus von 5 Verfahrensfaktoren. Jedes der 4 Labore führt für jeden eingestellten Sollwert und mit beiden Prüfverfahren je eine Einzelmessung bei den Kontaminationsniveaus L_1, L_2 und L_3 durch. Dabei müssen acht unterschiedliche Sollwerte (1 bis 8) berücksichtigt werden. Das Untersuchungsdesign ist in Tabelle 7 dargestellt. Dabei gilt: 4 Labore × 3 Kontaminationsniveaus × 8 eingestellte Sollwerte × 2 Prüfverfahren = 192 Einzelprüfungen. Falls kein Referenzverfahren vorliegt, beträgt die Mindestanzahl der Einzelprüfungen $4 \times 3 \times 8 = 96$. Das Untersuchungsdesign der Auszählverfahren muss von jedem der mindestens 4 Labors durchgeführt werden: Dabei geben „a“ und „b“ die Niveaus der betreffenden Faktoren an. Für jeden eingestellten Sollwert ist nur eine Messung erforderlich. Sofern erhältlich, bzw. im Fall einer künstlichen Kontamination, sollte in jedem Labor eine Negativkontrolle einbezogen werden.

Tabelle 7 — Untersuchungsdesign für quantitative Verfahren

Eingestellter Sollwert	Faktor 1 Techniker	Faktor 2 Nährmedium	Faktor 3 z. B. Auftauvorgang	Faktor 4 z. B. Inkubator	Faktor 5 z. B. Hintergrundflora
1	a	a	a	a	a
2		b	b	b	b
3		a	a	b	b
4		b	b	a	a
5	b	a	b	a	b
6		b	a	b	a
7		a	b	b	a
8		b	a	a	b

Das organisierende Labor muss die Rohdaten und andere im Erfassungsbogen geforderte Angaben untersuchen, um sicherzustellen, dass die Labore die Untersuchungen in Übereinstimmung sowohl mit dem Alternativverfahren als auch mit dem Referenzverfahren, beide in Schriftform vorliegend, durchgeführt haben. Wenn Anzeichen dafür vorliegen, dass die Ergebnisse möglicherweise unter ungeeigneten Bedingungen erhalten wurden und/oder die Verfahren nicht genauestens eingehalten wurden, werden diese oder alle Ergebnisse des Labors von der weiteren Analyse ausgeschlossen. An den ausgewählten Daten werden keine Ausreißertests durchgeführt.

Anhang B zeigt ein Beispiel für eine faktorische Laborvergleichsuntersuchung bei einem quantitativen Verfahren.

6.3 Berechnungen und Zusammenfassung der Daten

Die logarithmisch transformierten Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Labore sind sowohl für das Referenzverfahren als auch für das Alternativverfahren in Tabelle 8 dargestellt. Beginnend mit der logarithmischen Umwandlung aller Untersuchungsergebnisse werden die Berechnungen in einer Reihenfolge von Arbeitsvorgängen durchgeführt. Die folgenden Bezeichnungen werden verwendet: i gibt das Niveau an, und q ist die Anzahl der Niveaus ($1 \leq i \leq q$). j bezeichnet den eingestellten Sollwert ($1 \leq j \leq 8$). k bezieht sich auf das Labor, und p ist die Anzahl der Labore ($1 \leq k \leq p$). Die Daten werden wie folgt bezeichnet:

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

x_{ijk} ist das auf $\log_{10}$ umgewandelte Prüfergebnis für Niveau i, den eingestellten Sollwert j und die Parallelprobe k nach dem Referenzverfahren (sofern verfügbar);

y_{ijk} ist das auf $\log_{10}$ umgewandelte Prüfergebnis für Niveau i und den eingestellten Sollwert j des Labors k nach dem Alternativverfahren.

In Tabelle 8 entspricht jedes Feld einem einzelnen Prüfergebnis. Ergebnisse weiterer Labore ($p > 4$) können ebenfalls verwendet werden.

Tabelle 8 — Zusammenfassung der quantitativen Prüfergebnisse der Laborvergleichsuntersuchung

		Sollwert/Verfahren (R = Referenzverfahren, A = Alternativverfahren)															
		1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8
Labor	**Konta-mina-tions-niveau**	**R**	**A**	**R**	**A**	**R**	**A**	**R**	**A**	**R**	**A**	**R**	**A**	**R**	**A**	**R**	**A**
1	Leer																
2	Leer																
3	Leer																
4	Leer																
⋮	Leer																
1	Niedrig																
2	Niedrig																
3	Niedrig																
4	Niedrig																
⋮	Niedrig																
1	Mittel																
2	Mittel																
3	Mittel																
4	Mittel																
⋮	Mittel																
1	Hoch																
2	Hoch																
3	Hoch																
4	Hoch																
⋮	Hoch																

Daten zur Präzision können mithilfe der Werte zur eingeschränkten maximalen Wahrscheinlichkeit (en: restricted maximum likelihood, REML) anhand eines Zufallsauswirkungsmodells mit den zufälligen Faktoren „Labor“, „Labor × Techniker“, „Labor × Nährmedium“, „Labor × Auftauvorgang“, „Labor × Inkubator“ und „Labor × Hintergrundflora“ abgeleitet werden. Die Berechnung kann mithilfe von Softwarepaketen, wie „R“,

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

durchgeführt werden. Einzelheiten zum statistischen Verfahren können bei Uhlig und Gowik[5] nachgeschlagen werden. Ein anderes, relativ einfaches Berechnungsverfahren für die Präzisionsdaten wird in den folgenden Schritten beschrieben. Dieses Verfahren ist statistisch weniger effizient und sollte nur dann verwendet werden, wenn das REML-Verfahren nicht verfügbar ist.

Schritt 1: Falls ein Referenzverfahren vorhanden ist, wird jedes Niveau *i* der Kontamination als Medianwert der logarithmisch umgewandelten Zählung X_i aus dem Referenzverfahren x_{ijk} berechnet. Diese Medianwerte werden als **Bezugswerte** der in der Validierungsuntersuchung verwendeten Proben bezeichnet: $X_i = \text{Median}(x_{ijk})$.

Ohne Vorliegen eines Referenzverfahrens werden die logarithmisch umgewandelten Zählwerte aus dem zu validierenden Verfahren verwendet: $Y_i = \text{Median}(y_{ijk})$.

Schritt 2: Für jede Konzentration *i* wird (unter Verwendung von y_{ijk}) die Vergleichstandardabeichung s_{ri} wie folgt berechnet:

$$s_{ri}^2 = \frac{1}{4p}\sum_{k=1}^{p}(y_{i1k} + y_{i2k} - y_{i3k} - y_{i4k})^2 + \frac{1}{4p}\sum_{k=1}^{p}(y_{i5k} + y_{i6k} - y_{i7k} - y_{i8k})^2$$

Schritt 3: Für jedes Niveau *i* (unter Verwendung von y_{ijk}) kann die Zwischenstandardabweichung s_{Ai} mithilfe der folgenden Berechnung ermittelt werden:

$$s_{Ai}^2 = s_{ri}^2 + s_{1i}^2 + s_{2i}^2 + s_{3i}^2 + s_{4i}^2 + s_{5i}^2.$$

Dabei gilt:

$$s_{1i}^2 = \frac{1}{32p}\sum_{k=1}^{p}(y_{i1k} + y_{i2k} + y_{i3k} + y_{i4k} - y_{i5k} - y_{i6k} - y_{i7k} - y_{i8k})^2 - \frac{1}{4p}s_{ri}^2$$

$$s_{2i}^2 = \frac{1}{32p}\sum_{k=1}^{p}(y_{i1k} - y_{i2k} + y_{i3k} - y_{i4k} + y_{i5k} - y_{i6k} + y_{i7k} - y_{i8k})^2 - \frac{1}{4p}s_{ri}^2$$

$$s_{3i}^2 = \frac{1}{32p}\sum_{k=1}^{p}(y_{i1k} - y_{i2k} + y_{i3k} - y_{i4k} - y_{i5k} + y_{i6k} - y_{i7k} + y_{i8k})^2 - \frac{1}{4p}s_{ri}^2$$

$$s_{4i}^2 = \frac{1}{32p}\sum_{k=1}^{p}(y_{i1k} - y_{i2k} - y_{i3k} + y_{i4k} + y_{i5k} - y_{i6k} - y_{i7k} + y_{i8k})^2 - \frac{1}{4p}s_{ri}^2$$

$$s_{5i}^2 = \frac{1}{32p}\sum_{k=1}^{p}(y_{i1k} - y_{i2k} - y_{i3k} + y_{i4k} - y_{i5k} + y_{i6k} + y_{i7k} - y_{i8k})^2 - \frac{1}{4p}s_{ri}^2$$

Schritt 4: Für jedes Niveau *i* kann die Reststandardabweichung s_{Bi} mithilfe der folgenden Berechnung ermittelt werden:

$$s_{Bi}^2 = \frac{1}{p-1}\sum_{k=1}^{p}(\bar{y}_{ik} - \bar{y}_i)^2 - \frac{1}{8}s_{ri}^2 - \frac{1}{2}\left(s_{1i}^2 + s_{2i}^2 + s_{3i}^2 + s_{4i}^2 + s_{5i}^2\right)$$

Documents
Document Sharing Hub

Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

Dabei gelten die Labormittelwerte:

$$\bar{y}_{ik} = \frac{1}{8}\sum_{j=1}^{8} y_{ijk}$$

und der Gesamtmittelwert:

$$\bar{y}_i = \frac{1}{p}\sum_{k=1}^{p} \bar{y}_{ik}$$

Schritt 5: Für jede Konzentration *i* wird die Vergleichstandardabeichung s_{Ri} wie folgt berechnet:

$$s_{Ri} = \sqrt{s_{Ai}^2 + s_{Bi}^2}$$

Das Genauigkeitsprofil für den Vergleich des Alternativverfahrens mit dem Referenzverfahren kann nach ISO 16140-2:2016, Abschnitt 6.2.3, berechnet werden: Der β-ETI-Wert wird aus dem Medianwert X_i der Bezugswerte und der Vergleichstandardabweichung oben berechnet. Die erforderlichen Zwischenparameter G und H basieren auf der Wiederholstandardabweichung aus Schritt 1 oben und der Reststandardabweichung des Labors aus Schritt 4 oben. β-ETI definiert damit die Ober- und Untergrenze der Zulässigkeit.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt nach ISO 16140-2:2016, Abschnitt 6.2.3: das Alternativverfahren wird als äquivalent zum Referenzverfahren angesehen, wenn die Werte für β-ETI innerhalb der Zulässigkeitsgrenze der Kontamination liegen. Falls irgendwelche Werte außerhalb dieser Grenze liegen, wird auf der Grundlage der Vergleichstandardabweichung des Referenzverfahrens nach der Berechnung in Schritt 5 oben für die Bezugsprüfergebnisse eine Anpassung nach ISO 16140-2:2016, Abschnitt 6.2.3, vorgenommen.

6.4 Präzisionsuntersuchung ohne Bezugswert

Die faktorische Laborvergleichsuntersuchung kann ohne Bezugswert durchgeführt werden. Die Berechnung der Präzisionsdaten für das Alternativverfahren ist nicht von einem Bezugswert abhängig und kann nach Abschnitt 6.3 durchgeführt werden.

Für die Berechnung des Genauigkeitsprofils müssen die Proben künstlich beimpft werden, sodass die Referenzkonzentration der Kontamination bekannt ist. Die Ergebnisse des Referenzverfahrens werden dann in den oben angegebenen Berechnungen durch die entsprechenden Bezugskonzentrationen ersetzt.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

Anhang A
(normativ)

Liste der Faktoren für das faktorische Untersuchungsdesign

Die folgende Liste enthält Beispiele für Faktoren, die in einem faktorischen Untersuchungsdesign variiert werden können. Ganz allgemein müssen solche Faktoren ausgewählt werden, bei denen zu erwarten ist, dass sie einen merklichen Effekt auf das Endergebnis zeigen. Die Auswahl der Faktoren sollte alle wesentlichen Bereiche der Anwendung eines Verfahrens abdecken, wie z. B. das Nährmedium, die Inkubation, die Hintergrundmikroflora der Proben, die Probenherstellung, die Probenlagerung, die verwendeten Geräte und das Personal.

- Kulturmedien und Inkubation:
  - Lieferant von nicht selektiver/primärer Bouillon
  - Hauseigene gegenüber gebrauchsfertiger nicht selektiver/primärer Bouillon
  - Lieferant von selektiver/sekundärer Bouillon
  - Hauseigene gegenüber gebrauchsfertiger selektiver/sekundärer Bouillon
  - Lieferant von Agarplatten
  - Hauseigene gegenüber gebrauchsfertigen Agarplatten
  - Lagerzeit der Bouillon oder Platten nach der Inkubation und vor dem nachfolgenden Anlegen von Subkulturen oder der Auszählung (soweit wie in der Verfahrensprozedur angegeben)
  - Alter des Mediums (im Rahmen des Ablaufzeitraums des Mediums)
  - Chargen von Medien (z. B.Medien für Gallensalz enthaltende *Enterobacteriaceae*)
  - Inkubationszeit verschiedener Schritte (z. B. 22 h gegenüber 26 h, wenn 24 h $\pm$ 2 h zulässig sind)
- Hintergrundflora (mindestens zwei Niveaus von Hintergrundflora pro (Lebensmittel-)Einheit, z. B. frisch und Mindesthaltbarkeitsdatum)
  - Hintergrundflora bei der Lagerung (Kühlung/Probenlagerung)
  - Menge (andere Mengen künstlich hinzufügen)
  - Störende Organismen

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02

— Herstellung und Lagerung der Proben

  — (Vortex-)Mischer

  — Reanimation: z. B. Auftauen von eingefrorenen Proben a) bei Raumtemperatur oder b) bei 4 °C

  — Unmittelbare Verwendung oder Einfrieren/Auftauen der Proben

  — Transportbedingungen: Lagerung oder Transport der Proben

— Geräte und Personal

  — Techniker

  — Unterschiedliche Pipettierungssysteme

  — Unterschiedliche Inkubatoren (es sind zwei unterschiedliche Inkubatoren zu verwenden, z. B. verschiedene 37 °C-Luftinkubatoren, Luftinkubatoren gegenüber Wasserbadinkubatoren; wenn nur ein Inkubator zur Verfügung steht, muss die Inkubation mithilfe von zwei Niveaus variiert werden, z. B. Niveau „a“ = kürzeste Dauer und tiefste zulässige Temperatur nach der Verfahrenstoleranz und Niveau „b“ = längste Dauer und höchste Temperatur)

  — Spatelplatte gegenüber Gussplatte

— Belastungsfaktor (sofern anwendbar)

  — Niedrige/normale Temperatur

  — Hohe/normale Temperatur

  — Chemische Belastung (z. B. Räuchern und Haltbarmachen)

  — pH-Belastung

  — Hochdruck-Belastung

  — Niedrige/keine Strahlung (Elektronenstrahl)

  — Trocken/nicht trocken, z. B. niedriger a_w-Wert ($\leq 0{,}60$)/hoher a_w-Wert ($\geq 0{,}95$)

ANMERKUNG Ein eingestellter Sollwert ist eine bestimmte Kombination von Zuordnungen für alle Faktoren. Zwei Beispiele für eingestellte Sollwerte für Tabelle A.1 sind:

  — Sollwert 1: Techniker „a“, Lagerung im Kühlschrank, hauseigene Agarplatten, Inkubator „b“, frisches Produkt.

  — Sollwert 2: Techniker „b“, keine Lagerung, gebrauchsfertige Agarplatten, Inkubator „a“, gelagertes Produkt.

Documents
Document Sharing Hub
Full document details: E DIN EN ISO 16140-5:2018-02